

Histokompatibilitäts-Antigene bei Acne conglobata

Klaus Eberhard Schackert

1976

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr.med. Otto Braun-Falco

Histokompatibilitäts - Antigene
bei Acne conglobata

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Eberhard Schackert
aus Bayreuth

München 1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr.med. Otto Braun-Falco

2. Berichterstatter: Priv.Do. Dr.med. Gerd Plewig

Dekan: Prof. Dr.med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Das HLA - System	3
1. Historisches	3
2. Die Genetik des HLA - Systems	5
3. Die klinische Bedeutung des HLA - Systems	7
4. Verbindung des HLA- Systems mit bestimmten Krankheiten	9
III. Acne conglobata	13
IV. Testmethoden	21
1. Aufbereitung der Lymphozyten	21
2. Die Mikromethode	22
3. Verwendete Antiseren	23
4. Getestete HLA - Antigene	24
5. Patienten	24
V. Ergebnisse	26
1. Phänotyp - Frequenzen	26
2. Gen - Frequenzen	29
3. Haplotyp - Frequenzen	31
4. Kopplungsungleichgewicht oder Linkage Disequilibrium	35
5. Familienuntersuchungen	37
VI. Diskussion	46
VII. Zusammenfassung	50

I. Einleitung

Zelloberflächenstrukturen, die im Falle einer Gewebetransplantation eine immunologische Reaktion des Empfängers in Form von Antikörpern oder zelluläre Immunität hervorrufen, werden Histokompatibilitäts-Antigene genannt.

Histokompatibilitäts-Antigene sind im allgemeinen serologisch nachweisbar. Die Ausprägung der Histokompatibilitäts-Antigene auf der Zelloberfläche kernhaltiger Körperzellen ist durch ein komplexes genetisches System gesteuert. In allen untersuchten Säugerspezies fand sich ein Transplantations-System von überwiegender Bedeutung, das als Haupt-Histokompatibilitäts-System (MHC = Major Histocompatibility Complex) bezeichnet wird.

Am besten untersucht ist das Haupt-Histokompatibilitäts-System bei der Maus (H2) und beim Menschen (HLA), (HLA = "human leukocyte, locus A"). Sowohl aus tierexperimentellen Ergebnissen als auch aus Befunden beim Menschen ist bekannt, daß das Haupt-Histokompatibilitäts-System eng mit einer chromosomalen Region gekoppelt ist, in der die Gene liegen, die für die Immunantwort gegenüber bestimmten Antigenen und für die Empfänglichkeit für bestimmte Erkrankungen verantwortlich sind.

Diese enge genetische Kopplung zeigt sich besonders deutlich unter anderem in der Assoziation zwischen dem Antigen HLA 27 und Morbus Bechterew oder zwischen HLA 13 und HLA 17 und der Psoriasis vulgaris.

Die Erkrankungen, für die eine sichere HLA-Assoziation bekannt ist, weisen im allgemeinen eine familiäre Häufung auf als Ausdruck des Einflusses genetischer Faktoren in der Pathogenese. Weiterhin spielen für die meisten HLA -assoziierten Erkrankungen immunpathologische Phänomene eine bedeutsame Rolle.

Die Acne conglobata, eine besonders schwere Form der Acne, hat ihren Anfang in der Pubertät und kommt manchmal erst im hohen Erwachsenenalter zum Stillstand. Die Erkrankung ist ein schwelender Prozeß, bei dem es von Zeit zu Zeit wieder zu einem akuten Schub kommen kann. Sie heilt nicht wie die Acne vulgaris um das 20. Lebensjahr aus. Die Patienten werden von den Effloreszenzen im akuten Stadium und von den zum Teil sehr auffälligen hyper-und atrophischen Narben stark entstellt. Die Ätiologie der Acne conglobata ist bisher nicht eindeutig geklärt. Sie ist eine Erkrankung, die zwar nicht geschlechtsspezifisch ist, doch bei Männern häufiger vorkommt als bei Frauen.

Der genaue Gang der Vererbung konnte bei der Acne conglobata noch nicht ermittelt werden. Die Diagnose kann in den meisten Fällen ohne Schwierigkeit gestellt werden. Die Zahl der differentialdiagnostisch zu unterscheidenden anderen Krankheitsbilder des Akne-Formenkreises ist gering und ihr Auftreten ist selten.

II. Das HLA-System

1. Historisches

Dausset fand 1954 heraus, daß Bluttransfusionen der Grund für die Entstehung von Antikörpern von Leukozyten sind (28). Es zeigte sich 1958, daß die Antikörperbildung gegen Leukozyten auch durch Schwangerschaften hervorgerufen werden kann (88). Van Rood machte dazu folgende Beobachtung (87): Eine Patientin brachte ein Zwillingsspaar frühzeitig zur Welt. Kurz nach der Entbindung kam es zu einer Nachblutung, die eine Bluttransfusion notwendig machte. Noch innerhalb der ersten Stunde nach dem Beginn der Transfusion kam es zu den Anzeichen von Übelkeit, Blutdruckabfall, Schüttelfrost, Erbrechen und Ohnmacht. Untersuchungen erwiesen die Richtigkeit der Blutgruppe, aber die Anwesenheit von Agglutininen, die gegen die Leukozyten des Spenderblutes gerichtet waren. Man nahm nun an, die Agglutinine hätten sich durch frühere Transfusionen gebildet, ein Phänomen, das bereits bekannt war. Da die Patientin vorher nie Transfusionen bekommen hatte, konnte man nur ihre sechs früheren Schwangerschaften für die Entstehung der Agglutinine verantwortlich machen.

Diese Leuko-Agglutinine sind Antikörper mit gruppenspezifischen Eigenschaften. Ihr Entstehungsmechanismus erinnert an den der Rhesus-Antikörper. Die Agglutinine reagieren mit den Leukozyten vieler Spender aber niemals mit autologen Leukozyten.

Dausset hatte im Jahre 1958 mit der Entdeckung des Antigens Mac (heute: HLA 2) den ersten Erfolg bei der Erforschung des

Systems der Leukozyten-Isoantigene (29). Dieses Antigen wurde später bei 60% der Leukozytenproben freiwilliger Spender ermittelt. Andere Autoren (56,79,89,109) bestätigten später diese Ergebnisse.

Da die Leukozyten-Antigene als Transplantations-Antigene fungieren, wurde die Forschung auf diesem Gebiet stark vorangetrieben. Bereits 1946 beobachtete Medawar (67) bei hauttransplantierten Mäusen eine beschleunigte Abstoßung der Transplantate, wenn der Empfänger zuvor eine intradermale Injektion von Spenderleukozyten erfahren hatte. Diese Abstoßungsphänomene wurden 1961 auch beim Menschen von Friedmann et al. (37) nachgewiesen. Ceppellini et al. (25) konnten zeigen, daß die Überlebensdauer von Hauttransplantaten vom Grad der genetischen Verwandtschaft abhängig ist. Je mehr Antigene zwischen Spender und Empfänger inkompatibel sind, desto kürzer ist die Überlebenszeit des Transplantats.

Patel und Terasaki (78) fanden, daß bei Empfängern, die durch Bluttransfusionen gegen Leukozyten-Antigene präimmunisiert waren, ein hohes Risiko einer hyperakuten Abstoßung der transplantierten Niere besteht, wenn die Antikörper des Empfängers gegen Antigene des Spenders gerichtet sind. Aus diesen Resultaten ergaben sich nun bessere Möglichkeiten für die Nierentransplantation. Die Spender und Empfänger wurden nach ihren Leukozyten-Antigenen ausgewählt (108). Die erhebliche Vorarbeit auf dem Gebiet der Erythrozytengruppen (84) und die international organisierte Zusammenarbeit der Histocompatibility-Workshops haben zur raschen Entwicklung der Kenntnis des HLA-Systems entscheidend beigetragen.

2. Die Genetik des HLA-Systems

Nachdem man die ersten Leukozyten-Antigene definiert hatte, mußte man sich über den Gang der Vererbung klar werden. Familienuntersuchungen erbrachten für die Leukozyten-Antigene das Bild einer ko-dominanten Merkmalsvererbung, wie man sie bei allen serologisch erkennbaren Markern (zum Beispiel denen des ABO-Systems) antrifft. Es wurde deutlich, daß sich in Familien für die Kinder jeweils vier verschiedene Reaktionsmuster mit dem Satz der Testseren ergaben. Bei Familien mit mehr als vier Kindern fand man dann immer mindestens zwei Geschwister, die serologisch identisch reagierten. Diese Ergebnisse sind ein Hinweis für die genetische Bestimmung der Leukozyten-Antigene durch eine bestimmte Region eines einzigen diploiden Autosomenpaares. Die Kombinationsmöglichkeiten für die Kinder aus den vier Chromosomen der Eltern (A,B für das väterliche Chromosomenpaar und C,D für das mütterliche Chromosomenpaar) ergeben sich als AC, AD, BC, BD, wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist.

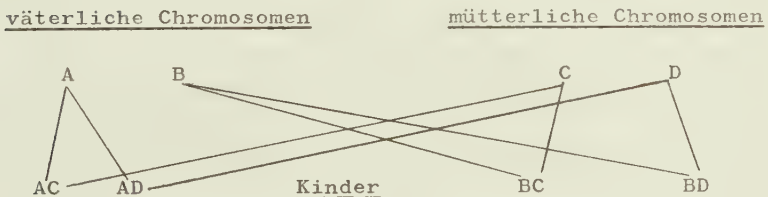


Abb.1

Chromosomen-Kombinationsmöglichkeiten für Eltern und ihre Kinder

Die Leukozyten-Antigene werden von einem einzigen Locus eines Autosomenpaares bestimmt, so lautete Daussets Hypothese 1965 (30). Umfangreiche Familienuntersuchungen während des III. Histocompatibility-Workshops in Turin 1967 bestätigten Daussets Theorie. Neue Leukozyten-Antigene wurden definiert; es zeigte sich, daß sich einzelne Antigene wie Allele verhalten. Van Rood (89) spricht 1963 als erster vom di-allelischen System. Ein Jahr später fanden Payne et al. (79) ein zweites System mit zwei Allelen, das sie LA-System nannten. Bodmer et al. (18) fanden 1966 ein drittes Allel dieser Serie und postulierten das Vorhandensein eines vierten Allels, was sich aus der Berechnung der Gen-Frequenzen ergab.

Dausset nahm dann im Jahre 1968 (31) die Existenz zweier sogenannter "Subloci" an, nachdem sich zeigte, daß die Allele der LA-Serie und die der 4C, 4D (10) und 7C-Serie (90) nicht vom gleichen Locus determiniert werden konnten. LA1 und 4D wurden von einem einzigen haploiden Chromosom determiniert. Die Verbindung von zwei Antigenen auf einem haploiden Chromosom wurde von Ceppellini als Haplotyp bezeichnet. Bei der Entdeckung neuer HLA-Antigene konnten diese entweder der "LA-Serie" oder der sogenannten "Four-Serie" zugeordnet werden. Der IV. Histocompatibility-Workshop in Los Angeles 1970 bestätigte das HLA-System als immungenetisches System mit zwei getrennten Loci mit jeweils multipler Allelie (50).

Der erste HLA-Locus setzt sich aus folgenden Spezifitäten zusammen: HLA 1, HLA 2, HLA 3, HLA 9, HLA 10, HLA 11, W 19,

W 28, W 29, W 31, W 32;

dem zweiten HLA-Locus (Four-Locus) gehören folgende Antigene an: HLA 5, HLA 7, HLA 8, HLA 12, HLA 13, HLA 14, HLA 17, HLA 27, W 5, W 10, W 15, W 16, W 18, W 21, W 22 .

Aus den elf Antigenen des ersten Locus und den fünfzehn Antigenen des zweiten Locus ergeben sich 165 Haplotyp-Kombinationen.

3. Die klinische Bedeutung des HLA-Systems

In der Klinik haben die HLA-Antigene einstweilen nur Bedeutung als Transplantations-Antigene. Erfolge zeigten sich bei der Nierentransplantation, bei der Verpflanzung von Knochenmark und bei Thrombozytentransfusionen. In den meisten Transplantationszentren der Welt bedient man sich zur Auswahl von Spendern und Empfängern des HLA-Systems.

Wichtig für die Transplantation ist vor allem die Identität der HLA-Antigene bei Spender und Empfänger. Die Überlebenschance von HLA-identischen Geschwisternieren beträgt nach einem Jahr fast 100%, während sie bei nichtidentischen Geschwisternieren nur zu 83% besteht. Solche Ergebnisse wurden von Hors et al. (48), Patel et al. (78), Opelz et al. (77) und Mickey et al. (69) berichtet. Da auf Grund des Polymorphismus des HLA-Systems wenig unverwandte HLA-identische Empfänger und Spender zur Verfügung stehen, nimmt man auch Inkompatibilitäten in Kauf. Die Korrelation zwischen der Zahl der Inkompatibilitäten und dem Grad des klinischen Erfolgs blieb im Grenzwert der statistischen

Signifikanz (69). Patienten mit einer kleinen Zahl von Inkompatibilitäten zeigten gute klinische Resultate, und selbst Patienten mit mehreren Inkompatibilitäten hatten noch gute Überlebenschancen. Es bestehen also noch immer Schwierigkeiten, den Grad der Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger zu bestimmen. Terasaki et al. (110) machten die Beobachtung, daß Empfänger ohne lymphozytotoxische Antikörper, abgesehen von dem Grad der Inkompatibilität, bessere klinische Aussichten hatten als Patienten mit Antikörpern. Patienten, die solche Antikörper produzieren, reagieren gegen allogene Stimuli verstärkt, was sich in einem erhöhten Risiko der Transplantatabstoßung zeigt. Für die Spenderauswahl ist eine Kompatibilität der Antigene des zweiten HLA-Locus von größerer Bedeutung als der Antigene des ersten HLA-Locus (76).

Große Bedeutung hat das HLA-System auch für die Auswahl von Knochenmarktransplantaten. Da man hierbei immunkompetente Zellen verpflanzt, kommt es nicht nur zu einer Abstoßungsreaktion des Transplantates sondern auch zu einer Reaktion der transplantierten Zellen gegen den Wirt (graft versus host reaction) (70). Der Grad der Kompatibilität spielt bei der Knochenmarktransplantation also eine noch größere Rolle. Aus diesem Grunde hatte man bis jetzt nur bei HLA-identischen Geschwistern bei Knochenmarktransplantationen Erfolg (103). Ein Angehen des Transplantats ist nur möglich, wenn das Immunsystem des Empfängers vorbehandelt wurde.

Da die HLA-Antigene auch auf Thrombozyten vorkommen, hat man die HLA-Testung auch bei der Spenderauswahl für Throm-

bozytentransfusionen verwendet. Wiederholte Thrombozyten-transfusionen bewirken eine Immunisierung des Empfängers gegen HLA-Antigene, sodaß die Überlebenszeit der transfundierten Thrombozyten immer kürzer wird.

Yankee et al.(118) fanden heraus, daß die Überlebenschance für Thrombozyten bei HLA-identischen Geschwistern wesentlich größer ist als bei unverwandten Blutspendern. Falls keine HLA-identischen Geschwister vorhanden sind, kann man mit HLA-kompatiblen Thrombozyten unverwandter Spender eine Immunisierung gegen Leukozyten-Antigene verhindern. Aus all diesen Erfahrungen kann man schließen, daß das HLA-System das Hauptsystem der Gewebsverträglichkeit ist oder auf jeden Fall genetisch mit ihm gekoppelt ist. Alle Phänomene der Transplantationsimmunologie können mit ihm nicht erfaßt werden. Neben der aufwendigen Leukozyten-Mischkultur (MLC) (68) ist die Serologie der HLA-Antigene derzeit die einzig brauchbare Methode für die immunologische Spenderauswahl.

4. Die Verbindung des HLA-Systems mit bestimmten Krankheiten

Ähnlich wie Ford im Jahre 1945 (36) anfang, Blutgruppenhäufigkeiten bei menschlichen Erkrankungen festzustellen, ging man auch daran, Frequenzunterschiede von HLA-Antigenen bei bestimmten Krankheiten nachzuprüfen.

Der erste Bericht über eine Assoziation von HLA-Antigenen mit bestimmten Erkrankungen kam von Amiel im Jahre 1967 (3), der eine Frequenzerhöhung des Antigens 4C bei Morbus Hodgkin beobachtete. Trotz zahlreicher Studien (16,26,55,71,91,112)

unter anderem auch im Rahmen des V. Internationalen Histo-compatibility-Workshop ist heute allerdings noch keine gesicherte Aussage über eine HLA-Assoziation mit Morbus Hodgkin möglich. Bertrams schrieb 1972 (16) von einer signifikanten Erhöhung der Antigen-Frequenz bei W 18, doch die Untersuchung der Familienangehörigen ergab keine Veränderung bei dieser Spezifität.

Im Gegensatz dazu gibt es Krankheitsbilder, bei denen eine Assoziation über jeden Zweifel erhaben ist:

Morbus Bechterew	mit HLA 27	(20,96,101)
Myasthenia gravis	mit HLA 8	(11,38,39,81)
Multiple Sklerose	mit HLA 3,7,10,W 5; HLA 12 vermindert (10,14,15,17, 32,49,72)	
Uveitis anterior	mit HLA 27	(19,34,65)
Morbus Reiter	mit HLA 27	(1,21,46,59)
Diabetes mellitus juvenil	mit HLA 8, W 15	(27,73)
Chronische aggressive Hepatitis	mit HLA 8	(63)
Coeliakie	mit HLA 8	(7,35,42,45,62,64)

Zu diesen Krankheiten kommt noch eine Reihe von Hautkrankheiten, die zum Teil gesicherte Korrelationen zu HLA-Antigenen haben (44,105,111).

Lupus Erythematoses in seiner systemischen Form ist mit HLA 8 und W 15 assoziiert (43); in discoider Form fanden Stenszky et al. 1975 (102) eine Verbindung zu HLA 5 und

W 22. Bei der Dermatitis herpetiformis Duhring ist die Häufigkeit des Antigen HLA 8 von 24% bei Gesunden bis zu 50% bei Kranken erhöht. Ein Mensch, der HLA 8 besitzt, kann entsprechend eine Dermatitis herpetiformis eher entwickeln als jemand ohne HLA 8 (114). Über die Psoriasis wurden von verschiedenen Gruppen Untersuchungen angestellt (58,97,100,113,117). Alle Autoren stellten hochsignifikante Unterschiede für die Spezifitäten HLA 13 und HLA 17 fest. Das Risiko für die Träger dieser Merkmale, eine Psoriasis zu entwickeln, ist fast fünfmal größer als bei Personen ohne diese Antigene. Svejgaard et al. (106) konnten mit ihren Untersuchungen zeigen, daß Psoriasis vulgaris und Psoriasis pustulosa zwei ätiologisch verschiedene Krankheitsbilder sein können. Bei der Pustulosa-Form ergaben sich keine Abweichungen in den HLA-Antigenmustern. Bei der psoriatischen Arthritis besteht eine Frequenzerhöhung von HLA 13, W 16, HLA 17 und HLA 27 (Schattenkirchner, München 1975, persönliche Mitteilung), (120). Die Untersuchungen über Pemphigus vulgaris erbrachten noch keine eindeutigen Ergebnisse. Katz et al. (51) fanden Veränderungen bei Pemphigus-Patienten für HLA 13, allerdings bezogen sich diese Nachforschungen auf nur achtzehn Personen. Die Ergebnisse von Krain et al. (57) bei einem Patientenstamm von 43 Personen zeigten eine Abweichung von HLA 10. Eine Signifikanz lag jedoch nur bei den Patienten jüdischer Abstammung vor. Nichtjüdische Testpersonen zeigten nur eine geringe Abweichung.

Auch wenn die Assoziationen mancher HLA-Antigene zu bestimmten Krankheiten noch nicht endgültig gesichert sind, kann man doch einige Feststellungen machen:

Bei allen gesicherten Assoziationen handelt es sich fast ausschließlich um Antigene des zweiten HLA-Locus. Man könnte Krankheiten nach HLA-Mustern klassifizieren, da zum Beispiel Krankheiten, die mit dem Morbus Bechterew verwandt sind (Uveitis anterior, Morbus Reiter, psoriatische Arthritis, juvenile rheumatische Arthritis), gehäuft HLA 27 aufweisen und sich bei Autoimmunerkrankungen eine Häufung von HLA 8 und W 15 feststellen läßt. Aus dem Vorherrschen bestimmter HLA-Spezifitäten bei verschiedenen Krankheiten läßt sich vielleicht eine gemeinsame Ätiologie herleiten. Bei Morbus Reiter werden hyperergische Mechanismen gegenüber Shigellen-Endotoxinen oder anderen bakteriellen Toxinen diskutiert. Da bei Morbus Bechterew und den oben genannten Krankheiten des rheumatischen Formenkreises auch eine Assoziation mit HLA 27 vorliegt, könnte die Ätiologie der Krankheit möglicherweise ähnlich sein (5,12,22).

III. Acne conglobata

Die Acne conglobata ist die schwerste Erscheinungsform innerhalb der Aknegruppe (13). Die Patienten sind oft durch die hochentzündlichen Hautveränderungen und nachfolgenden Narben so stark entstellt, daß sich psychische Veränderungen einstellen. Diese Menschen leiden zum Teil sehr unter ihrer Krankheit, die sie wortkarg, zurückgezogen und depressiv werden läßt.

Akne ist immer mit einer Seborrhoe verbunden. Bei der Acne conglobata ist eine besonders starke Talgabsonderung zu beobachten. Die Haut der Patienten ist in ihrer Oberflächenstruktur ölig-glänzend und großporig als Folge einer verstärkten Seborrhoe. Histologische Untersuchungen zeigen erheblich vergrößerte Talgdrüsen (83,98). Etwa 5% aller männlichen Aknepatienten können eine Acne conglobata entwickeln, bei Frauen kommt sie etwas seltener vor (41). Die schwarze Rasse wird weniger von der Acne conglobata befallen als die weiße (115).

Der Beginn der Acne conglobata fällt oft nicht mit dem Beginn einer Acne vulgaris zusammen. Sie setzt zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr ein als Verschlimmerung einer vorhandenen Acne papulo - pustulosa oder als Wiederaufleben einer Acne vulgaris, die sich bereits beruhigt hatte. Die Erkrankung dauert oft als schwelender Prozeß bis ins hohe Erwachsenenalter an (92).

Die Ursache der Acne conglobata ist unbekannt. Man betrachtet sie als eigenes Krankheitsbild getrennt von der Acne

vulgaris auf Grund ihres späteren Eintretens und des lange andauernden Krankheitsverlaufes. Rajka (85) fand bei Acne conglobata-Patienten veränderte immunologische Reaktionsmuster. Er stellte eine negative Reaktion vom verzögerten Typ gegenüber Tuberculin, Staphylo-, Streptokokkenextrakt und Mumpsvakzinen fest.

Über die Vererblichkeit der Acne conglobata gibt es ähnlich wie für die Acne vulgaris keine gesicherten Angaben. Ein genauer Gang der Vererbung konnte noch nicht gefunden werden. Sie taucht plötzlich in einer Generation wieder auf, nachdem sie längere Zeit nicht beobachtet wurde. Es ist allerdings höchst selten, daß in einer Familie nie Akne-Kranke vorhanden waren und plötzlich ein Familienmitglied eine Acne conglobata bekommt. Eine Disposition für eine Akne besteht in einer solchen Familie ohne Zweifel.

Die Acne conglobata zeigt ein buntes Bild von Komedonen, Papeln, Pusteln, Knoten, Abszessen und Zysten in fast allen Regionen des Körpers. Bevorzugter Sitz sind die seitlichen Wangen, Halspartien, oberen Schulterregionen und die Gesäßbacken (104). Als seltene aber schwerste Manifestationen findet man in der Achselhöhle, der Inguinalfalte, der oberen Analfalte und am hinteren Hals am Übergang zum Kopfhaar konfluierende Areale von abszedierenden eitrigen Einschmelzungen. Bei den Komedonen handelt es sich um Fistelkomedonen mit zwei, drei oder mehr Ausführungsgängen (Aggregatbildung von Komedonen). Die Zysten enthalten feste Hornmassen, die weiß und pastenartig herausquellen, wenn man sie aufsticht.

Abszedierende Knoten, die sich bis zu Pflaumengröße, hochrot, prall gefüllt, vorwölben und beim Detasten Fluktuation zeigen, sind typische Zeichen der Acne conglobata (52).

Benachbarte Knoten können zusammenschmelzen und ausgedehnte Abszeßhöhlen mit weiten Gangsystemen unter der Epidermis bilden. Dieses Zusammenschmelzen prägte die Bezeichnung "conglobata" (83). Die abszedierenden Knoten brechen von Zeit zu Zeit nach außen auf und entleeren überzahlreiche Fistelgänge, "draining sinus", ein eitrig-seröses Sekret (83). Sie bleiben über Jahre aktiv.

Patienten, deren Haut sich für gewisse Zeit durch eine Behandlung mit Antibiotika beruhigt hatte, können oft neue Hautveränderungen bekommen, die nicht immer leicht als "gram-negative Follikulitis" zu erkennen sind (40,82).

Die Abheilung der Acne conglobata erfolgt sehr langsam und die Vernarbung der Haut zeigt sehr bizarre Formen von Fistelnarben, Zipfelbrückennarben, hyper- und atrophische Narben bis zu echten Keloiden (52,83). Die Narbenbildung und die multiplen Effloreszenzen der Acne conglobata im akuten Stadium in den beschriebenen Regionen des Körpers erleichtern die Diagnose. Teilweise wird bei Patienten mit den Manifestationen im Bereich von Achselhöhle, Inguinal- und Analfalte eine Hidradenitis suppurativa diagnostiziert (83). Diese Patienten werden besser in der sogenannten "Almetolrade" zusammengefaßt (83). Dieser Komplex umfaßt außer der Acne conglobata noch die abszedierenden Veränderungen in der Leistenbeuge und unter den Achseln, die "Pilonidalzyste" im Bereich der oberen Analfalte (86) und eine Follikulitis

im Bereich des Nackens und der Kopfhaut, "Acne keloidalis nuchae", die nach Vernarbung haarfreie Bezirke zurückläßt (98).

Aus differentialdiagnostischen Gründen sind noch einige Sonderformen der Akne anzugeben, deren äußeres Erscheinungsbild mit einer Acne conglobata verwechselt werden könnte: Die Acne tropicalis, die Acne fulminans und das Pyoderma faciale.

Die Acne tropicalis kommt, wie ihr Name sagt, nur in tropischen Breiten vor. Nach etwa dreimonatigem Aufenthalt in den Tropen kann sie ausbrechen, meist jedoch nur bei Patienten, die schon eine Akne haben. Die Erkrankten, bei denen man diese Akne häufig diagnostiziert hat, waren Soldaten in Vietnam (74). Die Läsionen sind auch an den Regionen des Körpers zu beobachten, wo sonst kaum Acne conglobata vorkommt. Das Gesicht ist allerdings meist erscheinungsfrei. Mechanische Reinfaktoren scheinen für eine Entstehung nicht unerheblich zu sein. Die Krankheit heilt am ehesten, wenn die feuchtwarmen Zonen verlassen werden.

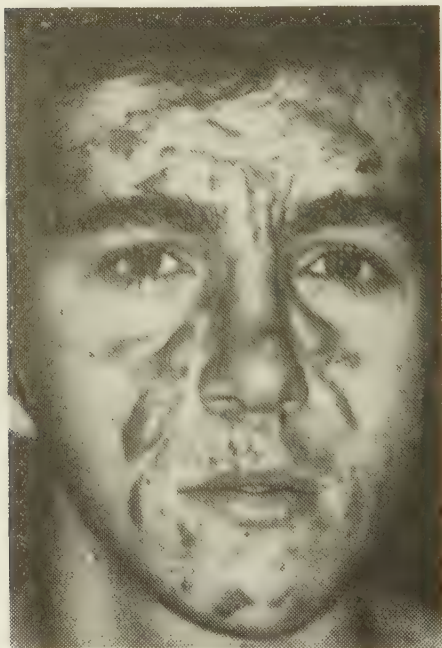
Die Acne fulminans bricht ganz plötzlich aus. Der Patient ist ernsthaft erkrankt mit Fieber, Polyarthritiden der größeren Gelenke und zeigt eine erhöhte Blutsenkung und Anämie (53,61,116). Die hochentzündlichen Läsionen auf Brust, Rücken und im Gesicht gehen in großflächige Ulzerationen über; große nekrotische Plaques sind das Endstadium. Zysten und Fistelkomedonen sind bei dieser Akne schwer zu finden. Die Diagnose dieser äußerst tödlichen Krankheit ist sehr wichtig, da ihre Therapie in eine ganz andere Richtung geht als die der Acne conglobata.

Das sogenannte "Pyoderma faciale" ist das dritte Krankheitsbild, das mit Acne conglobata verwechselt werden könnte. Es ist eine plötzlich ausbrechende Akne des Gesichtes, die nur bei Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren auftritt. Das Gesicht wird durch auffällige Läsionen entstellt, es kann zur Vernarbung aber auch zur narbenlosen Abheilung kommen. Der plötzliche und späte Ausbruch, die Beschränkung auf das Gesicht und das ausschließliche Vorkommen beim weiblichen Geschlecht machen die Unterscheidung von der Acne conglobata möglich. Psychische Probleme und hormonelle Veränderungen scheinen für die Entstehung des Pyoderma faciale hauptverantwortlich zu sein (75).

Die Prognose für die Acne conglobata im Hinblick auf eine komplikationslose Abheilung ist ziemlich ungünstig. Die Patienten werden von den Läsionen stark entstellt, was sich auf ihre Persönlichkeit und Haltung auswirkt. Die Acne conglobata schwelt oft bis ins hohe Alter und heilt im allgemeinen nicht wie die Acne vulgaris um das 20. Lebensjahr ab. Als schwerste Erscheinungsformen der Acne conglobata seien noch einmal die Acnetetrade (Hidradenitis suppurativa-artige Herde inguinal, axillär, im Nacken und die Pilonidalzyste sacral), die gram-negative Follikulitis und ganz selten ein spinozelluläres Carcinom (33,95) genannt.



Acne conglobata im
akuten Stadium mit
Papeln, Pusteln,
Knoten, Zysten und
Abszessen



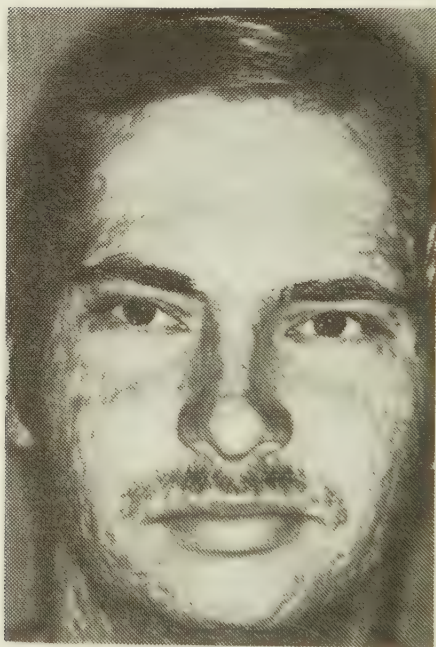
Acne conglobata mit
teilweise abgeheil-
ten Bezirken;
"draining sinus"
zwischen Augenbrauen
und am Übergang von
der Nase zu den
Wangen



Ausbreitung der Acne
conglobata auf Rücken
und Schultern;
teilweise abgeheilt
unter Zurücklassung
hyper-und atrophischer
Narben



Ausbreitung der Acne conglobata auf der Brust;
Effloreszenzen im Begriff des Abheilens.
Plaquetförmige Ulzeration wie bei Acne fulminans



"Ausgebrannte" Acne conglobata
Das Gesicht ist gezeichnet von
atrophischen Narben

IV. Testmethoden

1. Aufbereitung der Lymphozyten

Für die Typisierung bedienten wir uns des Lymphozytotoxizitäts-Tests von Terasaki und McClelland in einer etwas abgewandelten Mikromethode (107,80). Sie wurde vom American National Institute of Health als Standardmethode für die Gewebstypisierung anerkannt.

Vom Patienten werden 8 ml Venenblut abgenommen, das mit einem Tropfen Heparin (Liquemin[®] Hoffmann-La Roche) versetzt wird, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Je 2 ml des heparinisierten Blutes werden mit 4 ml physiologischer Kochsalzlösung in zwei Röhrchen verdünnt. In zwei weiteren Röhrchen wird nun je 3 ml Ficoll Isopaque-Lösung mit 6 ml des Blut-Kochsalzgemisches überschichtet. 10 min lang wird dann bei 2.500 U/min zentrifugiert, wodurch sich die Lymphozyten als weißer Ring über dem Ficoll-Isopaque absetzen und abpipettiert werden können. Die abgesaugten Lymphozyten werden in Spitzröhrchen mit 10 ml Hanks-Lösung suspendiert und bei 1.500 U/min 10 min zentrifugiert. Der Überstand wird bis auf 1 ml abgesaugt und verworfen. Die im Rest verbleibenden Lymphozyten werden in Hanks-Lösung resuspendiert und noch einmal gewaschen. Mit einer Zählkammer wird die Lösung auf ca. 1 Mill. Lymphozyten pro ml eingestellt. Für die Aufbereitung des Blutes ergaben sich manchmal einige Schwierigkeiten. Das Blut, das mit Heparin versetzt wird, muß innerhalb von 24 h verarbeitet werden, da sonst die

Lymphozyten nicht mehr in ausreichender Zahl zu gewinnen sind. Das Blut koaguliert, weil das Heparin in kurzer Zeit altert und seinen gerinnungshemmenden Effekt verliert. Das Blut von Angehörigen, die nicht persönlich erscheinen konnten, mußte in einzelnen Fällen, nachdem es vom Hausarzt abgenommen worden war, auf schnellstem Wege postalisch befördert werden.

2. Die Mikromethode

Zur Testung werden Mikrotestplatten aus Plastik verwendet, die mit 60 kegelförmigen Vertiefungen versehen sind. Die Vertiefungen, die als Reaktionsgefäße dienen, werden je mit 1 Mikroliter Antiserum beschickt. Jedes Reaktionsgefäß erhält ein anderes Antiserum. Um die Antiseren vor der Verdunstung zu schützen, werden sie mit einem Tropfen Mineralöl überschichtet. Zu den Antiseren wird in jedes Reaktionsgefäß je 1 Mikroliter der Lymphozytensuspension gegeben. Die Inkubation findet bei Zimmertemperatur statt. Nach 30 min werden 5 Mikroliter Kaninchenserum als Komplement zugegeben. Um Antikomplement-Eigenschaften der Testseren und Zellsuspensionen auszuschalten, findet die Reaktion im Komplementüberschuß statt. Die Platten bleiben nun 1 h bei Raumtemperatur zur Reaktion stehen. Anschließend werden die Lymphozyten in den kegelförmigen Vertiefungen mit je 5 Mikroliter einer 5%igen Eosin-Lösung angefärbt und mit 5 Mikroliter Formaldehyd fixiert. An der Lymphozytenoberfläche kommt es im Falle einer Antigen-Antikörperreaktion zur Bindung des

Komplements aus Kaninchenserum, was zur Zytolyse führt. Mit Eosin oder Trypanblau kann dieser Vorgang sichtbar gemacht werden. Das Formaldehyd unterbricht die Reaktion und fixiert sie, sodaß sie noch über längere Zeit ablesbar ist. Das Ergebnis der Zytolyse wird im Phasenkontrastmikroskop abgelesen, wobei die lebenden Lymphozyten als kleine, helle Kugeln leuchten, während die Zellen, bei denen eine Antigen-Antikörperreaktion stattgefunden hat, als große, dunkle Flecken erscheinen. Die Stärke der Reaktion in jedem kleinen Gefäß wird geschätzt: Etwa 20% tote Lymphozyten gilt als schwach positiv, 40% als einfach positiv, 40 bis 60% als zweifach positiv, 60 bis 80% als dreifach positiv und 80 bis 100% als vierfach positiv.

3. Verwendete Antiseren

Für unsere Untersuchungen wurde ein Satz von 120 Antiseren verwendet. Die Seren, die bei der Testung Anwendung fanden, waren Antiseren multiparer Frauen. Durch Einschwemmung kindlicher Leukozyten in den mütterlichen Blutkreislauf während der Schwangerschaft werden von der Mutter Antikörper gegen kindliche HLA-Antigene gebildet (88). Diese Antikörper sind in der Regel aber stark multispezifisch, und es bedarf einer extrem strengen Auslese, um einen Testsatz von monospezifischen Antiseren zu erstellen.

4. Getestete HLA-Antigene

Aus den Reaktionen der oben beschriebenen Antiseren konnten 26 HLA-Antigene bestimmt werden. Da die Seren zum Teil nicht ganz monospezifisch sind, werden zur Definition eines Antigens mindestens drei Antiseren verwendet.

Von den Antigenen des I.Locus (LA) wurden folgende bestimmt:

HLA 1, HLA 2, HLA 3, HLA 9, HLA 10, HLA 11, HLA 28, W 19, W 20, W 31, W 32 .

Die Antigene des II.Locus (Four) sind HLA 5, HLA 7, HLA 8,

HLA 12, HLA 13, HLA 14, HLA 17, HLA 27, W 5, W 10, W 15, W 16, W 18, W 21, W 22 .

5. Patienten

Es wurden 65 Personen aus dem Münchner Raum mit den typischen Anzeichen von Acne conglobata untersucht. Alle Patienten hatten entweder ausgedehnte entzündliche Veränderungen im Bereich des Gesichts, des Stammes und der oberen Arme oder hatten hyper-und atrophische Narben oder Fistelkomedonen. Weitere Fälle, über die 65 Personen hinaus, die aber nicht eindeutig die klinischen Symptome zeigten, wurden wieder von den Erhebungen ausgeschlossen, um das Untersuchungsmaterial nicht zu verfälschen. Die Patienten waren bis auf einen Afghanen alle Angehörige der weißen (kaukasischen) Rasse. Drei Patienten waren nicht aus dem Münchner Raum: Ein Engländer, ein Grieche und ein Italiener.

58 Patienten waren männlichen Geschlechts, 7 weiblich.

Das Durchschnittsalter der 65 Patienten betrug 22 Jahre, der älteste Patient war 47, der jüngste 14 Jahre. Die Patienten waren zum großen Teil in ambulanter, einige in stationärer Behandlung in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München. Viele Patienten waren zum Zeitpunkt unserer Untersuchung noch in Behandlung, andere wurden aus den Karteien der Klinik herausgesucht und erneut einbestellt. Sie waren früher in laufender Behandlung, teilweise war ihre Acne conglobata "ausgebrannt", das heißt, die schweren entzündlichen Erscheinungen waren abgeklungen.

Einige Patienten wurden mit Antibiotika behandelt, doch keiner der Untersuchten bekam Glukokortikosteroide.

Von diesen 65 Kernpatienten wurde versucht, so umfangreich wie möglich Familienstammbäume zusammenzustellen. Wir kamen auf 161 verwandte Personen, die dermatologisch und HLA-serologisch untersucht wurden. Stammbäume von 37 Patienten konnten erstellt werden, deren Umfang allerdings recht unterschiedlich ausfiel. Der umfangreichste Stammbaum enthält 15 Personen, während andere nur aus 3 oder 4 Personen bestehen.

V. Ergebnisse

1. Phänotyp-Frequenzen

Die HLA-Antigene von 65 Acne conglobata-Patienten werden den Werten von 1.142 Münchner Kontrollpersonen gegenübergestellt. Die Häufigkeit der einzelnen HLA-Spezifitäten soll auf eine Abweichung überprüft werden. Die Frage, ob ein Ergebnis statistisch signifikant ist, wird mit dem chi-Quadrat-Test beantwortet. Hierfür kommt folgende Formel zur Anwendung:

$$\chi^2 = \frac{(\frac{AD}{N} - \frac{BC}{N})^2 \cdot N}{(\frac{A+C}{N})(\frac{B+D}{N})(\frac{A+B}{N})(\frac{C+D}{N})}$$

Die Faktoren und Summanden für die Formel erhält man aus einer Vierfeldertafel, die für jeden Vergleich erstellt werden muß.

Dazu sei ein Beispiel für W 15 angeführt:

		Kontroll- population	Patienten	Summe
Mit	W 15	A	B	A + B
Ohne	W 15	C	D	C + D
Summe		A + C	B + D	N= A+B+C+D

Der Wert von p (= probability) macht eine Aussage über die Irrtumswahrscheinlichkeit, das heißt, die Wahrscheinlich-

keit, mit der ein bestimmter Wert ganz zufällig erreicht werden könnte. Um statistisch abgesicherte Ergebnisse erbringen zu können, sollte p unter 0,01 liegen. In Anbetracht der Vielzahl der zu untersuchenden Antigene wird es immer zu gewissen Abweichungen kommen. Deshalb schlug Dodmer vor (24), um der Statistik mehr gerecht zu werden, den p -Wert mit der Anzahl der getesteten (26) Antigene zu multiplizieren. Der p -Wert kann mit Hilfe des chi-Quadrat-Wertes , unter Berücksichtigung eines Freiheitsgrades in einer Tabelle nachgelesen werden.

In Tabelle I sind die Phänotyp-Frequenzen von 65 Patienten und 1.142 Kontrollpersonen eingetragen.

Beim I.Locus haben wir Veränderungen für zwei Spezifitäten gefunden:

HLA 9 ist von 19,2% auf 27,6% erhöht ($\chi^2 = 2,98; p=0,09$).

W 31 ist erniedrigt von 3,6% auf 1,5% ($\chi^2 = 0,81; p=0,3$).

Beim II.Locus haben wir Veränderungen für 4 HLA-Spezifitäten festgestellt:

HLA 5 zeigt eine Erhöhung von 13,5% auf 20%

($\chi^2 = 1,59; p = 0,2$).

HLA 7 ist von 29,8% auf 36,9% erhöht ($\chi^2 = 1,26; p = 0,26$).

Bei HLA 8 haben wir eine Erniedrigung der Frequenz von

17,9% auf 7,6% ($\chi^2 = 7,71; p = 0,06$).

W 15 ist um 4% erhöht (11,3% : 15,3% ; $\chi^2 = 0,63$;

$p = 0,3$).

All diese Werte erreichen nicht den Grenzwert der gewünschten Signifikanz. Zu Beginn der Untersuchung, als etwa 30 Patienten mit Acne conglobata untersucht waren, ergaben sich

Kontrollpopulation

N = 1142

Acne conglobata-Patienten

N = 65

1. Locus	n	Phänotyp-Frequenz	n	Phänotyp-Frequenz	chi ²
HLA 1	300	0,261	14	0,215	
HLA 2	555	0,486	34	0,523	
HLA 3	376	0,330	23	0,353	
HLA 9	219	0,192	18	0,276	2,98
HLA 10	132	0,116	6	0,092	
HLA 11	102	0,090	4	0,061	
W	19	0,047	3	0,046	
HLA 28	72	0,063	6	0,092	
W	29	0,048	2	0,030	
J	31	0,036	1	0,015	0,81
W	32	0,051	5	0,077	
1. Locus					
HLA 5	154	0,135	13	0,200	1,59
HLA 7	340	0,298	24	0,369	1,26
HLA 8	204	0,179	5	0,076	3,71
HLA 12	265	0,232	14	0,216	
HLA 13	78	0,068	3	0,046	
W	5	0,169	9	0,138	
.	0	0,126	7	0,107	
HLA 14	38	0,033	3	0,046	
.	15	0,113	10	0,153	0,63
HLA 17	86	0,075	5	0,076	
W	18	0,080	3	0,046	
J	22	0,034	2	0,030	
HLA 27	79	0,069	6	0,092	
.	16	0,042	5	0,076	
J	21	0,043	4	0,061	

TABELLE I

Vergleich der Phänotyp-Frequenzen von Acne conglobata-Patienten
mit einer Kontrollpopulation

Hinweise für eine Erhöhung von W 15; doch sie stellten eine Zufallshäufung dar, die sich im Verlauf der Untersuchung wieder nivellierte.

2. Gen-Frequenzen

Zur Bestimmung der Gen-Frequenzen von HLA-Antigenen bedient man sich der Auszählung der Häufigkeit von Genotypen, die aus Familienuntersuchungen abgeleitet wurden. Die Gen-Zählungsmethode, für die man aufwendige Familienuntersuchungen braucht, stellt die genaueste Methode dar. Die von Race (34) angegebene Formel ergibt einen genügend genauen Wert. Sie lautet:

$$g = 1 - \sqrt{1 - f}$$

g bedeutet die Gen-Frequenz und f die Phänotyp-Frequenz als Fraktion von 1 .

Außer diesen beiden kann man noch zwei kompliziertere Methoden verwenden. Die Maximum Likelihood-Methode nach Kimura und Yasuda (119) zur Schätzung von Gen-Frequenzen und die Minimum Chi-Quadrat-Methode von Mickey (50), die ein ziemlich umfangreiches Rechenprogramm notwendig macht.

Albert et al. (2) wiesen nach, daß drei dieser Methoden (Gen-Zählung-, Wurzelformel- und Minimum Chi-Quadrat-Methode) Ergebnisse liefern, die kaum voneinander abweichen.

Deshalb greift man aus Gründen der Einfachheit meistens auf die Wurzelformel zurück. Zählt man die Gen-Frequenzen, der Antigene des jeweiligen Locus zusammen und subtrahiert man

Kontrollpopulation

N = 1142

Acne conglobata

N = 65

1. Locus		n	Gen-Frequenz	n	Gen-Frequenz
HLA	1	300	0,140	14	0,114
HLA	2	555	0,283	34	0,309
HLA	3	376	0,182	23	0,196
HLA	9	219	0,092	18	0,149
HLA	10	132	0,060	6	0,047
HLA	11	102	0,046	4	0,031
W	19	33	0,023	3	0,023
HLA	28	72	0,032	6	0,047
W	29	55	0,024	2	0,015
W	31	41	0,016	1	0,007
W	32	68	0,026	5	0,039
2. Locus					
HLA	5	154	0,070	13	0,105
HLA	7	340	0,162	24	0,205
HLA	8	204	0,094	5	0,039
HLA	12	265	0,124	14	0,114
HLA	13	78	0,035	3	0,023
W	5	193	0,088	9	0,071
J	10	144	0,065	7	0,055
HLA	14	38	0,017	3	0,023
J	15	129	0,059	10	0,080
HLA	17	86	0,039	5	0,039
	18	91	0,041	3	0,023
W	22	39	0,018	2	0,015
HLA	27	79	0,035	6	0,047
W	16	48	0,022	5	0,039
W	21	49	0,022	4	0,031

TABELLE II

VERGLEICH DER GEN-FREQUENZEN VON ACNE CONGLOBATA-PATIENTEN
MIT EINER KONTROLLPOPULATION

diese Zahl von 1 , so kommt man auf die Gen-Frequenz der noch unbekannten Gene dieses Locus.

In Tabelle II sind die Gen-Frequenzen der HLA-Antigene eingetragen. Für die Kontrollpopulation errechneten sich 7,6% unbekannte Gene für den I.Locus und 10,9% für den II.Locus. Bei der Gruppe der Akne-Patienten ergaben sich 2,3% unbekannte Gene für den I.Locus und 9,1% für den II.Locus.

Veränderung der Gen-Frequenzen zeigten sich entsprechend für die HLA-Antigene, bei denen man Abweichungen in den phänotyp-Frequenzen festgestellt hatte; f (Phänotyp-Frequenz) geht als Wert in die Quadratwurzelformel ein.

3. Haplotyp-Frequenzen

Die Antigene des HLA-Systems werden in Form des Haplotyps vererbt. Jeweils ein Antigen der ersten Serie ist mit einem Antigen der zweiten Serie gekoppelt. Da jeder Mensch in seinem Phänotyp vier Antigene besitzt, ergeben sich zwei Kopplungsgruppen als Genotyp. Der Vergleich der Häufigkeit dieser Haplotypen bei verschiedenen Populationen hat sich als bedeutsam herausgestellt (6).

Bei der Zählung der Haplotyp-Frequenzen geht man genauso vor wie bei der Bestimmung der Gen-Frequenzen, indem man aus Familienanalysen die Haplotypen von der Elterngeneration ableitet. Allerdings können bei dieser Methode nicht alle Haplotypen eindeutig deduziert werden, da manche Individuen nur drei Antigene haben. In solch einem Fall kann es sich um ein unbekanntes Antigen oder um eine Homozygotie für ein

bekanntes Antigen handeln. Um die Ergebnisse hierbei nicht zu verfälschen, indem man einfach unklare Haplotypen von der Zählung ausschließt, stellt man eine Wahrscheinlichkeitsrechnung für das Vorhandensein eines bestimmten Haplotyps bei vorliegendem Phänotyp an. Diese Methode gilt zwar als die exakteste und aufwendigste, doch sie gibt nicht die Möglichkeit, die Haplotyp-Frequenz von unverwandten Populationen zu errechnen. Bei der von Mickey (50) und Mattiuz et.al. (66) herausgegebenen Formel braucht man nur die Phänotypdaten, um die Haplotyp-Frequenz ausrechnen zu können. Für die Formel benötigen wir eine 2 x 2-Tabelle, in der alle möglichen Kombinationen der Antigene der ersten Serie mit den Antigenen der zweiten Serie ausgezählt werden. Folgende 2 x 2 -Tabelle zeigt uns die vier Möglichkeiten des Zusammentreffens der Antigene der ersten Serie mit denen der zweiten Serie:

a = +/+ : beide Antigene sind vorhanden

c = +/- : erstes Antigen ist vorhanden, das zweite fehlt

b = -/+ : erstes Antigen fehlt, zweites Antigen ist vorhanden

d = -/- : beide Antigene fehlen .

2 x 2 - Tabelle:

		HLA 1		
		+	-	
HLA 5	+	a + / +	b - / +	C
	-	c + / -	d - / -	D
		A	B	N

$$A = a + c; B = b + d; C = a + b; D = c + d .$$

Die Großbuchstaben, die die Randsumme der einzelnen Kombinationen bilden, werden in die Formel eingesetzt. N steht für die Anzahl der untersuchten Personen.

Die Formel für die Häufigkeit der Kopplungsgruppen (Haplotyp-Frequenz) lautet:

$$HC = \frac{\sqrt{N} - \sqrt{C} - \sqrt{B} - \sqrt{d}}{N}$$

Für den Standardfehler dieser Formel gibt es nachstehende Formel:

$$SE = \sqrt{\frac{(1 - c/B) (1 - c/D) + HC - HC^2}{2 N}}$$

Mit dieser Formel können die Haplotyp-Frequenzen der Kombination aller Antigene vom ersten und zweiten Locus bestimmt werden. Albert et al. (2) zeigten, daß beide Methoden annähernd gleiche Ergebnisse liefern.

Mit den Phänotypdaten der Patienten wurden die Haplotyp-Frequenzen durch obige Formel errechnet. Die Werte sind als Zahlen pro Tausend in der Tabelle III angegeben; in der Vertikalen werden die Werte für Antigene der zweiten Serie aufgetragen, in der Horizontalen die Werte für die Antigene der ersten Serie. Die Randsummen in der rechten und der unteren Spalte der Tabelle III sind die jeweiligen Gen-Frequenzen.

Die Haplotyp-Frequenzen von einzelnen Kopplungsgruppen, bei denen sich Abweichungen in der Phänotyp-Frequenz zeigten, werden mit den Werten der Kontrollgruppe verglichen:

	W						W		W		W			
HL-A	1	2	3	9	10	11	19	28	29	31	32	blanc	Total	
5	4	30	8	40	8	3	3	2	1	1	2	3	105	
7	15	65	78	16	5	5	2	2	3	2	9	3	205	
8	13	11	5	3	4	0	0	0	0	0	3	0	39	
12	3	59	18	17	4	2	0	2	3	1	2	3	114	
13	5	0	5	6	1	0	0	5	0	0	0	1	23	
15	3	19	16	8	2	7	3	3	4	0	3	3	71	
W 10	3	12	21	0	1	3	4	2	0	3	4	2	55	
14	3	8	3	4	0	0	0	1	2	0	0	2	23	
15	4	25	5	17	2	8	2	10	1	0	2	4	80	
15	6	4	4	4	7	0	0	1	0	0	1	1	39	
18	2	0	3	6	5	0	0	3	0	0	4	0	23	
22	1	3	3	4	0	0	0	4	0	0	0	0	15	
27	5	23	7	4	3	1	0	2	0	0	2	0	47	
16	3	13	0	2	8	0	5	6	0	0	1	1	39	
21	5	9	2	10	1	2	0	1	0	0	1	0	31	
blanc	30	24	18	8	0	0	4	3	1	0	3	0	91	
Total	114	309	196	149	47	31	23	47	15	7	39	23	1000	

TABELLE III

HAPLOTYP-FREQUENZEN DER 65 ACNE CONGLOBATA-PATIENTEN

HLA 9 - 5 hat eine Erhöhung von 40/1000 gegenüber 6/1000;
HLA 9 - 7 zeigt die Werte 16/1000 zu 17/1000;
bei HLA 9 - 8 liegt eine Erhöhung von 3/1000 gegenüber
0/1000 vor.

HLA 9 - W 15 ist von 8/1000 auf 17/1000 erhöht.

Für die Haplotypen von W 31 sind die Abweichungen gering-
fügig, weil die Frequenzen für die Haplotypen mit diesen
Antigen ohnehin sehr gering sind.

W 31 - HLA 5	1/1000 : 0/1000
W 31 - HLA 7	2/1000 : 4/1000
W 31 - HLA 8	0/1000 : 0/1000
W 31 - W 15	0/1000 : 1/1000

Für all diese Änderungen dieser Haplotyp-Frequenzen berech-
neten wir den Deltawert des Kopplungsungleichgewichts.

4. Kopplungsungleichgewicht oder linkage disequilibrium

Aus der Tabelle III wird klar, daß es bestimmte Haplotypen
gibt, die besonders häufig vorkommen, während die Frequenz
der meisten unter 10/1000 bleibt. Gängige Haplotypen der
weißen Bevölkerung sind HLA 1 - 8, HLA 2 - 12, HLA 3 - 7,
HLA 2 - 7 etc. (3,4).

Ein Grund für die Häufigkeit bestimmter Kombinationen kann
das zahlreiche Auftreten der einzelnen Antigene sein, die
den Haplotyp bilden. Die erwartete Häufigkeit einer Kopp-
lungsgruppe ist durch eine Formel errechenbar:

$$h \text{ exp.} = g_1 \times g_2$$

$h \text{ exp.}$ bedeutet erwartete Haplotyp-Frequenz und g_1 und g_2 sind die Gen-Frequenzen der beiden Antigene.

Wenn allerdings Antigene, die keine hohe Gen-Frequenz aufweisen, wie zum Beispiel HLA 1 und HLA 8, eine große Haplotyp-Frequenz haben, so zeigt sich die Existenz eines Kopplungsungleichgewichts zwischen den beiden Loci des HLA-Systems.

Die Differenz zwischen beobachteter Haplotyp-Frequenz (abgeleitet durch Familienerhebungen oder durch Formelerrechnung) und erwarteter Haplotyp-Frequenz (aus obiger Formel der Gen-Frequenzen) ist ein Maß für das Kopplungsungleichgewicht.

$$\Delta = h (\text{obs.}) - h (\text{exp.})$$

$$\Delta = h (\text{obs.}) - (g_1 \times g_2)$$

Kopplungsungleichgewichte für einige Haplotypen:

HLA 9 - 5 :	= 0,024
HLA 9 - 7 :	= - 0,015
HLA 9 - 8 :	= - 0,002
HLA 9 - W 15 :	= 0,006

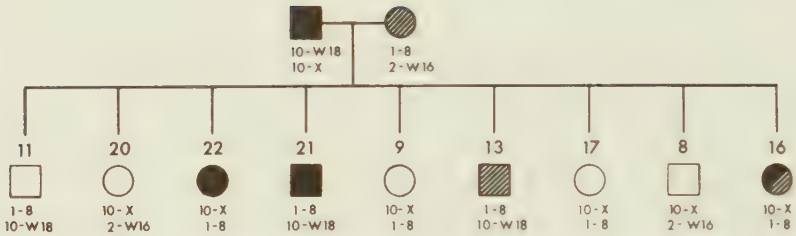
Die Deltawerte für W 31 - 5, W 31 - 7, W 31 - 8, W 31 - W 15 sind sehr gering und daher von vornherein für eine Betrachtung unerheblich.

Familie L 1 (Tabelle VII)

Bei dieser Familie konnten wir zwar nur zwei Generationen erfassen, doch dafür wird die Tochtergeneration von neun Personen gebildet. Der Patient hat von seinem Vater, der selbst unter stärkster Acne conglobata gelitten hat, HLA 10 - W 18 geerbt. Von seiner Mutter, die auch eine starke Akne hatte, bekam er HLA 1 - 8. Eine Schwester hat Acne conglobata mit dem Haplotyp HLA 10 - X, HLA 1 - 8. Dieser Haplotyp liegt auch bei einer 9 - und einer 17-jährigen Schwester vor, deren Haut erscheinungsfrei ist. Eine Schwester (16 Jahre) mit starker Acne vulgaris zeigt aber auch denselben Haplotyp HLA 10 - X, HLA 1 - 8. Ein Bruder, 13 Jahre, der den Haplotyp HLA 1 - 8, HLA 10 - W 18 hat, leidet unter Acne comedonica, einer Akneform, die durchaus noch in eine Acne conglobata übergehen kann. Es gibt noch einen Bruder, der den Haplotyp des Patienten hat und auf Grund seines Alters (11 Jahre) noch aknefrei ist.

Familie L 2 (Tabelle VIII)

Der Patient hat HLA 2 - 5, HLA 2 - W 15; sein Bruder hat auch HLA 2 - W 15, er ist 14 Jahre alt und erscheinungsfrei. Die Eltern mit je einem Haplotyp des Patienten sind hautgesund. Der Haplotyp HLA 2 - 5 taucht auch bei der Schwester der Mutter auf, die eine Acne vulgaris hat, allerdings erscheint der Haplotyp HLA 2 - 5 bei ihren Kindern ohne Akne.



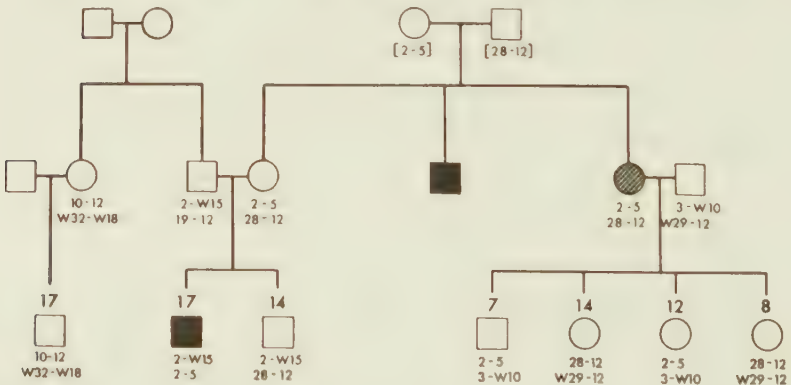
■ = Acne conglobata

▨ = Acne vulgaris

● = Acne vulgaris, partim conglobata

TABELLE VII

Stammbaum der Familie L 1 mit Angabe der Haplotypen und des Lebensalters in der Tochtergeneration.



■ = Acne vulgaris

■ = Acne conglobata

TABELLE VIII

Stammbaum der Familie L 2 mit Angabe der Haplotypen und des Lebensalters in der Tochtergeneration.

Der Bruder der Mutter des Patienten soll eine starke Akne, wahrscheinlich eine Acne conglobata, gehabt haben. Die Verwandtschaft väterlicherseits ist erscheinungsfrei und ohne ähnliche Haplotypen.

Familie Q (Tabelle IX)

W 32 - 7 und HLA 2 - 5 sind die beiden Haplotypen des Patienten. Den ersten hat er von seinem Vater geerbt, der selbst eine Acne conglobata hatte, den zweiten von seiner hautgesunden Mutter. Eine Schwester mit Acne vulgaris hat HLA 2 - 5 und HLA X - 12. Sein Bruder zeigt eine beginnende Akne, er hat HLA X - 12 vom Vater und den Haplotyp HLA 2 - 8, der allerdings nicht zu den Eltern paßt. Querverbindungen zu den Verwandten sind vom Kernpatienten nicht möglich. In der Verwandtschaft der Mutter gibt es Fälle von Acne vulgaris und einen Fall von Acne conglobata, doch es treten Haplotypen auf, die keine Kongruenz mit dem Patienten haben. Auch in dieser Familie sind keine bündigen Schlüsse über die Vererbung der Acne conglobata zu ziehen.

Familie S (Tabelle X)

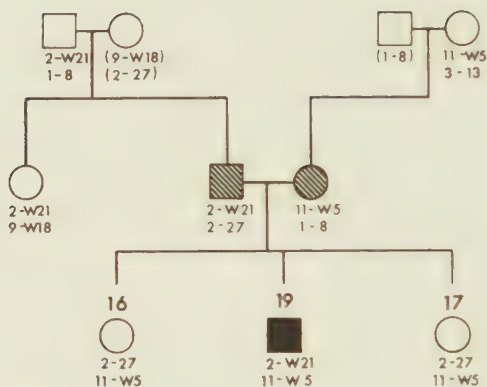
Der Patient hat die Haplotypen HLA 10 - 17 und HLA 10 - 27 .
Sein Vater mit ausgeheilter Acne vulgaris hat HLA 10 - 27.
Seine Mutter hatte keine Akne, und sein Bruder mit anderen Haplotypen ist erscheinungsfrei. HLA 10 - 27 kommt von der Großmutter. Der Onkel ist aknefrei (HLA 10 - 27). Seine fünf Kinder haben alle eine Acne vulgaris. Drei davon haben den Haplotyp HLA 10 - 27, den auch der Patient hat. Der dritte Zweig der Familie hat ganz andere Haplotypen. Hier haben beide Eltern eine Acne vulgaris. Zwei Kinder bilden auch eine Acne vulgaris aus, während ein 11-jähriges Kind erscheinungsfrei ist, obwohl es mit seiner Schwester HLA-identisch ist.

5. Familienuntersuchungen

Wie schon oben berichtet, gibt es bei der *Acne conglobata* keine gesicherten Ergebnisse über die Art der Vererbung. Die Untersuchung der HLA-Spezifitäten ergab keine großen Abweichungen von der Norm. Im folgenden sollen nun sieben Familien, deren Stammbäume etwas umfangreicher sind, auf eine gemeinsame Segregation von bestimmten Haplotypen mit der *Acne conglobata* überprüft werden.

Familie F (Tabelle IV) :

Der Patient hat den Haplotyp HLA 2 - W 21 und HLA 11 - W 5 . Beide Haplotypen sind durch drei Generationen zu verfolgen. In der Großelterngeneration tritt keine Akne auf, trotz Vorhandensein zum einen von HLA 2 - W 21 und zum anderen Teil von HLA 11 - W 5 . Beide Eltern hatten in der Jugend eine *Acne vulgaris*, die allerdings nur noch anamnestisch nachzuweisen ist. Man könnte nun die Meinung vertreten, daß die Krankheit nur zum Ausbruch kommt, wenn beide Haplotypen vorhanden sind. Lediglich mit dem Patienten HLA-identische Geschwister wären der Gegenbeweis. Seine beiden Schwestern mit HLA 2 - 27 und HLA 11 - W 5 zeigen nicht die geringsten Zeichen einer Akne, obwohl sie HLA 11 - W 5 mit Patient und Mutter gemeinsam haben.



■ = Acne conglobata

● = Acne vulgaris

TABELLE IV

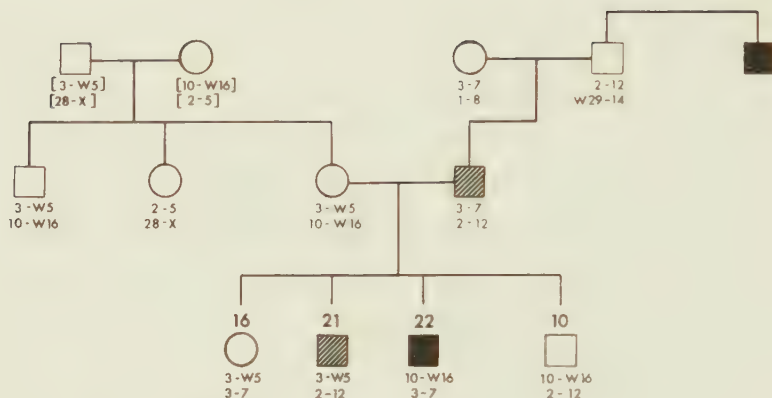
Stammbaum der Familie F mit Angabe der Haplotypen und des Lebensalters in der Tochtergeneration.

Familie G (Tabelle V)

Der Haplotyp HLA 10 - W 16, HLA 3 - 7 des Patienten kann durch drei Generationen verfolgt werden. Die Großelterngeneration ist aknefrei, lediglich ein Bruder des Großvaters väterlicherseits soll eine sehr schwere Akne gehabt haben. Doch in dieser Linie ist der Haplotyp des Patienten nicht vorhanden. Der Vater zeigt leichte Narben auf dem Rücken, erhat den Haplotyp HLA 3 - 7 mit seinem Sohn gemeinsam. Die Mutter ist hautgesund. Ein Bruder des Patienten hat Acne vulgaris, doch einen anderen Haplotyp als Vater und Bruder. Eine Schwester (16 Jahre) mit dem Haplotyp HLA 3 - 7 ist erscheinungsfrei, was wieder gegen eine Verbindung von Acne conglobata mit der HLA 3 - 7 - Kopplungsgruppe spricht.

Familie H (Tabelle VI)

Der Patient trägt den Haplotyp HLA 3 - 7, HLA 10 - W 15 . Sein Vater hatte Acne conglobata, von ihm stammt HLA 10 - W 15 . Ein Bruder und eine Schwester haben Acne vulgaris; ersterer hat HLA 3 - 7, die Schwester hat den Haplotyp HLA 10 - W 15 mit dem Patienten gemeinsam. Bei HLA 10-W 15 hätte man annehmen können, daß er mit Acne conglobata zusammen erscheint, doch der Haplotyp des Bruders entkräftet das Argument.

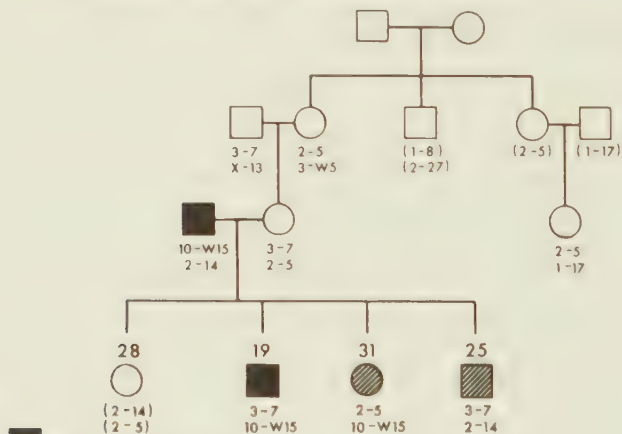


■ = Acne conglobata

▨ = Acne vulgaris

TABELLE V

Stammbaum der Familie G mit Angabe der Haplotypen und des Lebensalters in der Tochtergeneration.

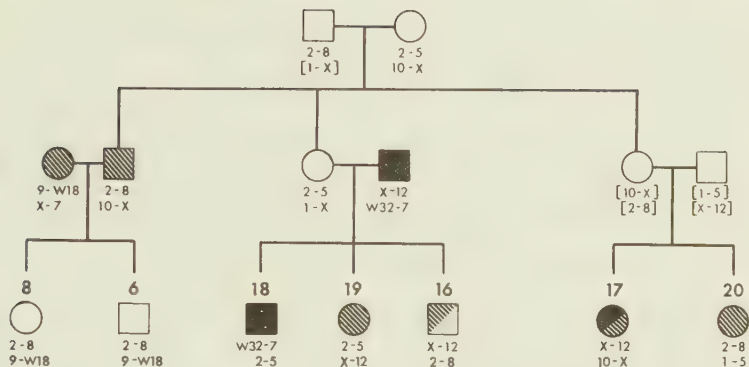


■ = Acne conglobata

● = Acne vulgaris

TABELLE VI

Stammbaum der Familie H mit Angaben der Haplotypen und des Lebensalters in der Tochtergeneration.



■ = Acne conglobata

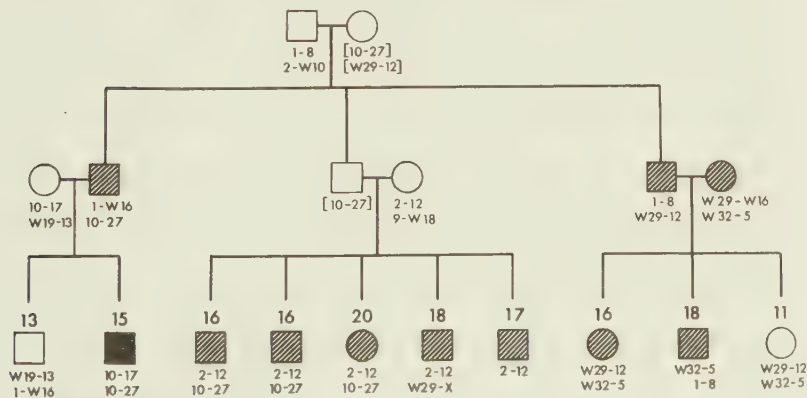
● = Acne vulgaris partim conglobata

▨ = beginnende Acne vulgaris

◐ = Acne vulgaris

TABELLE IX

Stammbaum der Familie Q mit Angabe der Haplotypen und des Lebensalters in der Tochtergeneration.



▨ = Acne vulgaris

■ = Acne conglobata

TABELLE X

Stammbaum der Familie S mit Angabe der Haplotypen und des Lebensalters in der Tochtergeneration.

VI. Besprechung

Es ist wünschenswert, den Erbgang der Acne conglobata zu erforschen, um dann gegebenenfalls mit serologischen Labor- methoden für die Kinder der Patienten noch vor der Puber- tät voraussagen zu können, ob sie eine Acne conglobata ent- wickeln werden. Es wäre dann möglich, solche Kinder frühzei- tig einer dermatologischen Behandlung zuzuführen, damit die Spätkomplikationen einer Acne conglobata vermieden würden.

Eine genetische Verbindung zwischen Acne conglobata und dem Histokompatibilitäts-System könnte grundsätzlich an Hand von zwei Phänomenen erkannt werden:

1. Es kommt zu einer Frequenz-Erhöhung eines oder mehrerer HLA-Antigene. Tritt solch ein Fall ein, kann man von einer Assoziation eines HLA-Antigens mit Acne conglobata sprechen. Bei Morbus Bechterew und der Coeliakie zum Beispiel hat sich dieser Zusammenhang erwiesen, für die im vorliegenden Falle untersuchte Hautkrankheit Acne conglobata jedoch nicht.
2. In Familien könnte sich eine gemeinsame Segregation von Acne conglobata und dem HLA-System zeigen, allerdings ohne Assoziation mit einem bestimmten HLA-Antigen. Innerhalb ei- ner Familie ließe sich die Vererbung der Acne conglobata nachweisen, was sich durch das gehäufte Auftreten eines be- stimmten Haplotyps, verbunden mit der Erkrankung, deutlich macht. Am Beispiel der Neurodermitis (99) und der Pollen- allergie (60) konnte dieses Phänomen nachgewiesen werden.

Die Untersuchung von 65 Acne conglobata - Patienten auf ihre HLA-Antigene zeigte nur geringfügige Abweichungen von der Norm. Die Phänotyp-Frequenzen der ersten Serie sind bei HLA 9 erhöht, für W 31 erniedrigt. Bei der zweiten Serie haben wir eine Erhöhung von HLA 5, HLA 7 und W 15 festgestellt, HLA 8 ist erniedrigt. Alle diese Verschiebungen sind statistisch nicht signifikant. Somit können wir keine Assoziation von bestimmten HLA-Antigenen mit Acne conglobata feststellen (94). Die Haplotyp-Frequenzen für die Antikörper, die von der Norm abweichen, ergaben zwar erhöhte Werte, doch sie wurden nicht signifikant. Nur der Wert von HLA 9 - W war von 6/1000 auf 40/1000 erhöht. Diese Verschiebung ist jedoch wahrscheinlich zufallsbedingt.

Die Werte für HLA 9 - 5, HLA 9 - 7, HLA 9 - 8, HLA 9 - W kann man zur Berechnung eines Kopplungsungleichgewichts heranziehen. Die Haplotyp-Frequenzen von W 31 mit der zweiten Serie sind zu niedrig, als daß die Berechnung eines Deltawertes sinnvoll wäre.

Die Deltawerte für die vier Haplotypen mit HLA 9 sind + 34, - 15, - 2, + 6, alle Werte auf Tausend bezogen.

Diese niedrigen Werte für das Kopplungsungleichgewicht sind Zeichen dafür, daß keine bevorzugte Kopplung vorliegt, die an eine Assoziation mit einem bestimmten Antigen denken ließe.

Die Erörterung der Familienstammbäume konnte uns keine Segregation von bestimmten Haplotypen mit Acne conglobata aufzeigen. Man konnte zwar verfolgen, daß die Akne immer wieder in den einzelnen Generationen auftaucht, doch wenn man die

Acne conglobata als eigenes Krankheitsbild getrennt von der Acne vulgaris sieht, ist eine Untersuchung des Erbganges fast unmöglich. Unter Mißachtung dieser strengen Kriterien können einzelne Haplotypen immer wieder in Verbindung mit Acne gezeigt werden; doch kommt bei einem Merkmalsträger eine Acne conglobata zur Ausbildung, beim anderen nur eine Acne vulgaris oder erbleibt erscheinungsfrei.

In der vorliegenden Arbeit wurde bewußt das sehr charakteristische Krankheitsbild der Acne conglobata herausgegriffen. Es kann klinisch leicht diagnostiziert werden. Dagegen ist die Acne vulgaris so weit verbreitet (manche Autoren nehmen, wenn man leichtere Fälle mit einschließt, einen 90 bis 100%igen Befall in der Pubertät an) daß die Definition und die Abgrenzung des Patientengutes von einer Kontrollgruppe nahezu unmöglich wäre.

Bei Familie II hat die Schwester mit demselben Haplotyp HLA 10 - W 15 wie der Patient nur eine Acne vulgaris; der Bruder, der den Haplotyp HLA 2 - 14 vom Vater hat, leidet auch unter Acne vulgaris. Eine Schwester ist erscheinungsfrei trotz des Haplotyps HLA 2 - 14 .

Daß sich bei Acne conglobata keine Segregation mit bestimmten Haplotypen festzustellen ist, müssen wir annehmen, daß es sich um multiple genetische Faktoren handelt, die zum Ausbruch der Erkrankung führen.

Familie L 1 zum Beispiel veranschaulicht, daß die Kinder einen ganz unterschiedlichen Hauttyp ausprägen können, obwohl der Vater Acne conglobata in ihrer schlimmsten Form gehabt hat und die Mutter auch noch Anzeichen einer ausge-

heilten Acne vulgaris aufweist. Es zeigt sich in dieser Familie ein breites Spektrum von hautgesunden Mitgliedern und von verschiedenen starken Ausprägungen von Acne vulgaris und Acne conglobata. Umweltfaktoren in großer Mannigfaltigkeit spielen wahrscheinlich auch mit hinein, wenn wir den Ausbruch und Verlauf der Krankheit betrachten. Die Sonderformen der Acne, wie Acne tropicalis, Pyoderma faciale und Acne fulminans sind ein gutes Beispiel für die Bedeutung von Umwelteinflüssen auf ein Krankheitsgeschehen.

Die Frage des Erbganges konnte in dieser Arbeit auch nicht eindeutig geklärt werden. Aus den Stammbäumen, die angelegt wurden, kann man lediglich die Schlußfolgerung ziehen, daß es sich bei der Acne conglobata wahrscheinlich um ein dominantes Erbgeschehen mit unregelmäßiger Penetranz handelt. Es müssen sehr viele genetische Faktoren als auch andere Umstände zusammentreffen, um die Krankheit klinisch manifest werden zu lassen.

Eine Beziehung zum HLA-System konnte nicht nachgewiesen werden.

VII. Zusammenfassung

Der Sinn der vorliegenden Arbeit sollte sein, eine mögliche Assoziation bestimmter HLA-Antigene mit Acne conglobata zu untersuchen. Die Familien-Analysen wurden gemacht, um durch die mögliche Segregation einiger Haplotypen eine Erbllichkeit der Acne conglobata nachzuweisen.

Die Histokompatibilitäts-Antigene, die auf allen kernhaltigen Körperzellen vorkommen und serologisch nachweisbar sind, werden vom Haupt-Histokompatibilitäts-System, einer autosomalen Region, genetisch definiert. Die Bedeutung dieser Leukozyten-Antigene wurde zuerst durch Abstoßphänomene bei Hauttransplantationen erkannt. Heute bedient man sich einer genauen Nachweismethode der HLA-Antigene für die Auswahl von Spendern bei Nieren- und Knochenmarktransplantationen und Thrombozytentransfusionen.

In den letzten Jahren sind Assoziationen bestimmter HLA-Antigene mit Krankheiten nachgewiesen worden, die für die klinische Diagnostik und Therapie bedeutsam sein können. Bei den meisten dieser Erkrankungen spielen auch immunologische Defekte eine Rolle.

Die Acne conglobata ist eine schwere, wahrscheinlich dominant erbliche Hauterkrankung mit einem langwierigen Verlauf. 65 Acne conglobata -Patienten und 161 verwandte Personen wurden klinisch untersucht und auf ihre HLA-Spezifitäten geprüft. Die Ergebnisse der HLA-Untersuchungen wurden 1.142 Kontrollpersonen gegenübergestellt.

Die Phänotyp-Frequenzen für den I.Locus sind bei HLA 9 erhöht ($\chi^2 = 2,98$; $p = 0,09$) und bei W 31 vermindert ($\chi^2 = 0,81$; $p = 0,3$). Eine erhöhte Frequenz für HLA 5 ($\chi^2 = 1,59$; $p = 0,2$), HLA 7 ($\chi^2 = 1,26$; $p = 0,26$), W 15 ($\chi^2 = 0,63$; $p = 0,3$) und eine erniedrigte Frequenz für HLA 8 ($\chi^2 = 7,71$; $p = 0,06$) wurden beim II.Locus festgestellt.

Alle Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant, so daß eine Assoziation nicht in Betracht kommt. Fernerhin ergeben die Haplotyp-Frequenzen für die veränderten Antigene keine signifikanten Werte.

Die Berechnung der Kopplungsungleichgewichte zeigte keinen Hinweis auf eine Assoziation eines bestimmten HLA-Antigens mit Acne conglobata. In den Familienstammbäumen konnten wir keine Segregation von bestimmten Haplotypen mit Acne conglobata nachweisen.

Bei der Acne conglobata handelt es sich um eine Krankheit, bei der verschiedene genetische Faktoren die Erkrankung auslösen. Für den Erbgang der Acne conglobata fanden wir keinen eindeutigen Vererbungsmodus. Die Stammbäume lassen erkennen, daß wir es mit einer dominant vererblichen Krankheit mit unregelmäßiger Penetranz zu tun haben.

LITERATUR

1. AHO, K., AHVONEN, P., LASSUS, A., SIEVERS, K., TIILIKAINEN, A.
HL-A antigen 27 and reactive arthritis
Lancet II, 157 (1973).
2. ALBERT, E. D., MICKEY, M. R., TERASAKI, P. I.
The HL-A-system, an new parameter in population genetics
Fourth International Congress of Human Genetics, Paris 1971,
in Excerpta Medica International Congress Series 233, 14 (1971).
3. ALBERT, E. D., MICKEY, M. R., TERASAKI, P. I.
Genetics of the HL-A-system in four populations
Histocompatibility Testing 1972, Munksgaard, Copenhagen,
233 - 240 (1972).
4. ALBERT, E. D., MICKEY, M. R., TERASAKI, P. I.
HL-A-antigen and haplotype frequencies in different populations
Proceedings of the AABB-ISBT Transfusion Congress 1972,
Washington, D. C. (1972).
5. ALBERT, E. D.
Serologically defined (SD) Human Histocompatibility Antigens (HL-A)
Clinical Immunology (eds. F. Bach, R. A. Good), New York:
Academic Press (1975).
6. ALBERT, E. D.
The HL-A-system as a tool in population genetics
In: The biological significance of the histocompatibility antigens
(eds. E. Günther, et al.). Report on a colloquium held at
Titisee (Schwarzwald), Oktober 14 - 15, 1971.
Human genetik 14, 173 - 195 (1972).
7. ALBERT, E. D., HAMIS, K., WANK, R., STEINBAUER-ROSENTHAL, I.,
SCHOLZ, S.
Segregation analysis of HL-A antigens and haplotypes in 50 families
of patients with coeliac disease
Transplant. Proc. V, 1785 - 1789 (1973).

8. AMIEL, J. L.
Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease
Histocompatibility Testing 1967, Munksgaard, Copenhagen,
79 (1967).
9. AMOS, D. B., CADRERA, G., BIAS, W. B., MCQUEEN, J. M., LANCASTER,
S. L., SOUSTHWORTH, J. E., WARD, F. F.
The inheritance of human leucocyte antigens, III.
The organization of specificities
Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen,
259 - 276 (1970).
10. ARNASON, B. G., FULLER, T. C., LEHRICH, J. R., WINN, J. H.
Leukocyte antigens (HL-A) in multiple sclerosis
Proceedings of the Transplantation Society Congress (abstract)
8 (1972).
11. BEHAN, P. O., SIMPSON, J. A., DICK, H.
Immune response genes in myasthenia gravis
Lancet II, 1033 (1973).
12. BERG, P. A.
Histokompatibilitäts-Antigene, immunologische und klinische
Bedeutung
Internist 15, 562 - 568 (1974).
13. BERGE, T., GUNDERSEN, I.
Acne conglobata
Acta Dermatovener. (Stockhom) 47, 41 - 45 (1967).
14. BERTRAMS, J., KUWERT, E.
HL-A-antigen frequencies in multiple sclerosis: significant
increase of HL-A 3, HL-A 10 and W5 and decrease of HL-A 12
Europ. Neurol. 7, 74 (1972).
15. BERTRAMS, J., KUWERT, E., LIEDTKE, U.
HL-A antigens and multiple sclerosis
Tissue Antigens 2, 405 (1972).

16. BERTRAMS, J., KUWERT, E., REIS, H. E., GALLMEIER, W. M.,
WETTER, O., SCHMIDT, C. G.
HL-A antigens in Hodgkin's disease and multiple myeloma.
Increased frequency of W 18 in both diseases
Tissue Antigens 2, 41 - 46 (1972).
17. BERTRAMS, J., KUWERT, E.
HL-A antigen segregation analysis in multiple sclerosis
Lancet II, 43 - 44 (1974).
18. BODMER, W., BODMER, J., ADLER, S., PAYNE, R., BIALEK, J.
Genetics of "4" and "LA" human leucocyte groups
Ann. N. Y. Acad. Sci. 129, 473 - 489 (1966).
19. BREWERTON, D. A., CAFFREY, M., NICHOLLS, A., WALTERS, D.,
OATES, J. K., JAMES, D. C. O.
Acute anterior uveitis and HL-A27
Lancet II, 994 - 996 (1973).
20. BREWERTON, D. A., HART, F. D., JAMES, D. C. O., NICHOLLS,
A., STURROCK, R. D., CAFFREY, M.
Ankylosing spondylitis and HL-A 27
Lancet I, 904 - 907 (1973).
21. BREWERTON, D. A., CAFFREY, M., NICHOLLS, A., WALTERS, D.,
OATES, J., JAMES, D. C. O.
Reiter's disease and HL-A 27
Lancet II, 996 - 999 (1973).
22. BREWERTON, D. A., NICHOLLS, A., CAFFREY, M., WALTERS, D.
HL-A27 and arthropathies associated with ulcerative colitis
and psoriasis
Lancet I, 956 - 957 (1974).
23. BRONSTING, H. A.
Hidradenitis and other variants of acne
Arch. Derm. 65, 303 - 315 (1952).
24. CAVALLI-SFORZA, L. L., BODMER, W. F.
The genetics of human populations
San Francisco: Freeman (1971).

25. CEPPELLINI, R.
Old and new facts and speculations about transplantation antigens of man
Progress in immunology (Acad. Press, New York) 1, 973 - 1025 (1971).
26. COUKELL, A., BODMER, J. G., BODMER, W. F.
HL-A types of 44 Hodgkin's patients
Transplant. Proc. III, 1291 - 1295 (1971).
27. CUDWORTH, A. G., WOODROM, J. C.
HL-A antigens and diabetes mellitus
Lancet II, 1153 (1974).
28. DAUSSET, J.
Leuco-agglutinins IV. Leuco agglutinins and blood transfusion
Vox Sang. 4, 190 (1954).
29. DAUSSET, J.
Iso-Leuco-anticorps
Acta haemat. (Basel) 20, 156 - 166 (1958).
30. DAUSSET, J., IVANYI, P., IVANYI, D.
Tissue allo-antigens in humans: Identification of a complex-system (Hu-1)
Histocompatibility Testing 1965, Munksgaard, Copenhagen, 51 - 62 (1965).
31. DAUSSET, J., COLOMBANI, J., LEGRAND, I., FEINGOLD, N.
Le deuxième sub-locus du système HL-A
Nouv. Rev. Franc., Haemat. 8, 841 - 946 (1968).
32. DEGOS, L., DAUSSET, J.
Histocompatibility determinants in multiple sclerosis
Lancet I, 307 - 308 (1974).
33. DILLON, I. S., SPJUT, H. I.
Epidermoid carcinoma occurring in acne conglobata
Ann. Surgery 159, 451 - 455 (1964).

34. EHLERS, N., KISSMEYER-NIELSEN, F., KJERBYE, K. E., LAMM, L.
HL-A27 in acute and chronic uveitis
Lancet I, 99 (1974).
35. EVANS, D. A. P.
Coeliac disease and HL-A 8
Lancet II, 1096 (1973).
36. FORD, E. B.
Polymorphism. Biological Reviews of the Cambridge Philosophical
Society 20, 73 (1945).
37. FRIEDMANN, E. A., RETAN, J. W., MARSHALL, D. C., HENRY, L.,
HERRILL, J. P.
Accelerated skingraft rejection in humans preimmunized with
homologous peripheral leucocytes
J. clin. Invest. 40, 2162 - 2170 (1961).
38. FRITZE, D., HERRMANN, C., SMITH, G. S., WALFORD, R. L.
HL-A types in myasthenia gravis.
Lancet II, 211 (1973).
39. FRITZE, D., HERRMANN, C., NAEIM, F., SMITH, G. S., WALFORD, R. L.
HL-A antigens in myasthenia gravis
Lancet I, 240 - 243 (1974).
40. FULTON, J. E., MCGINLEY, K., LEYDEN, J., MARPLES, R.
Gram-negative folliculitis in acne vulgaris
Arch. Derm 98, 349 - 353 (1968).
41. GÜTZ, H., REICHENBERGER, M., ZABEL, G.
Untersuchungen über die Akne vulgaris bei 2249 Oberschülern
im Alter von 12 bis 20 Jahren
Schriften d. Alfred-Marchionini-Stiftung 2, 35 - 42 (1971).
42. GRANDITSCH, G., LUDWIG, H., POLYMERIDIS, Z., WICK, G.
Coeliac disease and HL-A 8
Lancet II, 908 (1973).

43. GRUMET, C. F., COUKELL, A., BODMER, J. G., BODMER, W. F.,
MCDEVITT, H.
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic
lupus erythematosus
New Engl. J. Med. 285, 193 - 196 (1971).
44. GÜNTHER, W., RICHTER, K. V.
Häufigkeitsverteilung von Histokompatibilitätsantigenen
(HL-A) bei dermatologischen Erkrankungen
Derm. Mschr. 161, 402 - 405 (1975).
45. HARMS, K., GRANDITSCH, G., ROSSIPAL, E., LUDWIG, H.,
POLYMERIDIS, Z., SCHOLZ, S., WANK, R., ALBERT, E. D.
HL-A patients with coeliac disease and their families
Proceedings of the second Coeliac Symposium, Leyden,
im Druck (1974).
46. HARRIS, J. R. W., GELSTROPE, K., DOUGHTY, R. W., LEE, D.,
MORTON, R. S.
HL-A27 and W10 in Reiter's syndrome and non-specific
urethritis
Acta Dermatovenere (Stockholm) 55, 127 - 130 (1975).
47. HOOF, J. P. von, STEEN, G. J. van der, SCHIPPERS, H. M. A.,
ROOD, J. J. van
Efficacy of HL-A matching in Eurotransplant
The Lancet II, 1385 - 1388 (1972).
48. HORS, I., FRADELLIZI, D., FEINGOLD, N., DAUSSET, J.
Critical evaluation of histocompatibility in 179 renal
transplants
Lancet I, 609 - 612 (1971).
49. JERSILD, C., SVEYGAARD, A., FOG, T.
HL-A antigens and multiple sclerosis
Lancet I, 1240 (1972).
50. "Joint report of the Fourth International Histocompatibility
Workshop"
Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen,
2 - 47 (1970).

11. KATZ, S. I., DAIL, M. V., PENNEYS, N., TRAPANI, R. J.,
ROGENTINE, N.
HL-A antigens in pemphigus
Arch. Derm. 108, 53 - 55 (1975).
52. KEINING, E., BRAUN-FALCO, O.
Acne conglobata
In: Dermatologie und Venerologie (Hrsg. E. Keining, O. Braun-
Falco), S. 544 - 545, (2. Auflage)
München: J. F. Lehmanns Verlag (1961).
53. KELLY, A. P., BURNS, R. E.
Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia
Arch. Derm. 104, 182 - 187 (1971).
54. KISSMEYER-NIELSEN, F., SVEJGAARD, A., AHRONS, S.,
STAUB-NIELSEN, L.
Crossing - over within the HL-A system
Nature (Lond.) 224, 75 - 76 (1969).
55. KISSMEYER-NIELSEN, F., JENSEN, K. B., FERRARA, G. B.,
KJERBYE, K. E., SVEJGAARD, A.
HL-A phenotypes in Hodgkin's disease pre liminary report
Transplant. Proc. III, 1287 - 1289 (1971).
56. KISSMEYER-NIELSEN, F., STAUB-NIELSEN, L., SANDBERG, I.,
SVEJGAARD, A., THORSBY, E.
The HL-A-system in relation to human transplantations
Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen,
105 - 136 (1970).
57. KRAHN, L. S., TENASAKI, P. I., NEWCOMER, V. D., MICKEY, M. R.
Increased frequency of HL-A 10 in pemphigus vulgaris
Arch. Derm. 108, 803 - 805 (1973).
58. KRULIG, L., FARBER, E. M., GRUMET, F. C., PAYNE, R. O.
Histocompatibility antigens in psoriasis
Arch. Derm. 111, 857 - 860 (1975).

59. LASSUS, A., TIILIKAINEN, A., STUBB, S., REUNALA, T., JOHANSSON, E.
Circinate erosive balanitis and HL-A27
Acta Dermatovenere (Stockholm) 55, 199 - 201 (1975).
60. LEVINE, B. B., STEMBER, R. H., FOTINO, M.
Ragweed hayfever: genetic control and linkage of HL-A
haplotypes
Science 178, 1201 - 1203 (1972).
61. LIPPERT, H.-D., POST, B.
Schwere Akneformen mit ungewöhnlichem klinischen Verlauf
Hautarzt 26, 532 - 534 (1975).
62. LUDWIG, H., POLYMENIDIS, Z., GRANDITSCH, G., WICK, G.
HL-A1 und HL-A8 bei kindlicher Coeliakie
Z. Immun.-Forsch. 146, 158 - 167 (1973).
63. MACKAY, I. R., MORRIS, P. J.
Association of autoimmune active chronic hepatitis with
HL-A1, 8
Lancet II, 793 (1972).
64. MCNEISH, A. S., NELSON, R., MACKINTOSH, P.
HL-A1 and 8 in childhood coeliac disease
Lancet I, 668 (1973).
65. MAPSTONE, R., WOODROW, J. C.
Acute anterior uveitis and HL-A27
Lancet I, 681 - 682 (1974).
66. MATTIUZ, P. L., IHDE, D., PIAZZA, A., CEPPELLINI, R.,
BODMER, W. F.
New approaches to population genetic and segregation analysis
of the HL-A-system
Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen,
193 (1970).
67. MEDAWAR, P. B.
Immunity of homologous grafted skin. II. The relationship
between the antigens of blood and skin
Brit. J. Exp. Path. 27, 15 (1946).

68. MEMPEL, W., ALBERT, E. D., BURGER, A.
Further evidence for a separate MLC-locus
Tissue Antigens 2, 250 - 254 (1972).
69. MICKEY, M. R., TERASAKI, P. I., KREISLER, M., ALBERT,
E. D., SENGAR, D. P. S.
Analysis of histocompatibility data from 1000 kidney
transplants
Tissue Antigens 1, 57 - 67 (1971).
70. MORHEIM, V. B., MAIBACH, H. I.
Graft vs. host reaction in a newborn
Acta Dermatovener (Stockholm) 54, 133 - 136 (1974).
71. MORRIS, P. J., FORBES, J. F.
HL-A and Hodgkin's disease
Transplant. Proc. III, 1275 - 1279 (1971).
72. NAITO, S., NAMEROW, N., MICKEY, M. R., TERASAKI, P. I.
Multiple sclerosis, association with HL-A3
Tissue Antigens 2, 1 - 4 (1972).
73. NERUP, J., PLATZ, P., ANDERSON, O. O., CHRISTY, M., LYNDSOE,
L., POULSEN, J. E., RYDER, L. P., NIELSEN, L. S., THOMSEN, W.
SVEJGAARD, A.
HL-A antigens and diabetes mellitus
Lancet II, 864 - 866 (1974).
74. NAVY, F. G.
A severe form of acne developing in the tropics
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 60, 206 - 216 (1949).
75. O'LEARY, P. A., KIERLAND, R. R.
Pyoderma faciale
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 41, 451 - 462 (1940).
76. OLIVER, R. T. D., SACHS, J. A., FESTENSTEIN, H., PEGRUM,
G. D., MOORHEAD, J. F.
Influence of HL-A matching, antigenic strength, and immune
responsiveness on outcome of 349 cadaver renal grafts. 3 years
experience of the London Transplant group
The Lancet II, 1381 - 1385 (1972).

77. OPELZ, G., TERASAKI, P. I.
The role of the HL-A system in kidney transplants
Transpl. proc. IV, 433 - 438 (1972).
78. PATEL, R., TERASAKI, P. I.
Significance of the positive cross match test in kidney
transplantation
New Engl. J. Med. 280, 735 (1969).
79. PAYNE, R., TRIPP, M., WEIGLE, J., BODMER, W., BODMER, J.
A new leucocyte isoantigen system in man
Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 29, 285 - 295 (1964).
80. PAYNE, R.
Agglutination technique. Manual of tissue typing techniques,
pp. 34 - 37.
Compiled by Transplantation and Immunology Branch National
Institutes of Health, Bethesda, Md. (1969).
81. PIRSKANEN, R., TIILIKAINEN, A., HOIKKANEN, E.
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with myasthenia
gravis
Ann. clin. Res. 4, 304 - 306 (1972).
82. PLEWIG, G., BRAUN-FALCO, O.
Gramnegative Follikulitis
Hautarzt 25, 541 - 546 (1974).
83. PLEWIG, G., KLIGMAN, A. M.
Acne, morphogenesis and treatment
Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1975).
84. RACE, R. R., SANGER, R.
Blood groups in man
5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ. (1968).
85. RAJKA, G.
Delayed reactivity to bacterial and viral extract(s) in
different dermatoses
Acta Dermatovener (Stockholm) 50, 281 - 286 (1970).

86. REED, W. B.
Cystic acne vulgaris with pilonidal cyst
Arch. Derm. 101, 496 (1970).
87. ROOD, J. J. van
Leucocyte grouping
Thesis, Leiden (1962).
88. ROOD, J. J. van, EERNISSE, J. G. and LEEUWEN, A. van
Leucocyte antibodies in sera from pregnant women
Nature 181, 1735 - 1736 (1958).
89. ROOD, J. J. van, LEEUWEN, A. van
Leucocyte grouping. A method and its application
J. clin. Invest. 42, 1382 - 1390 (1963).
90. ROOD, J. J. van, LEEUWEN, A. van, SCHIPPERS, A. M. J.,
PEARCE, R., BLANKENSTEIN, M. van, VOLKERS, W.
Immunogenetics of the group four, five and nine systems
Histocompatibility Testing 1967, Munksgaard, Copenhagen,
203 - 218 (1967).
91. ROOD, J. J. van, LEEUWEN, A. van
HL-A and the group five system in Hodgkin's disease
Transplant. Proc. III, 1283 - 1286 (1971).
92. ROOK, A., EBLING, F. J. G.
The sebaceous gland
In: Textbook of Dermatology (eds. A. Rook, et al.) 2nd ed.,
.. 1956
Oxford-London-Edinburgh-Melbourne: Blackwell Scientific Publ.
(1974).
93. RUSSEL, Th. J., SCHULTES, L. M., KUBAN, D. J.
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis
New Engl. J. Med. 287, 738 - 740 (1972).
94. SCHACKERT, K., SCHOLZ, S., STEINBAUER-ROSENTHAL, I., ALBERT,
E. D., WANK, R., PLEWIG, G.
HL-A antigens in acne conglobata: a negative study
Arch. Derm. 110, 468 (1974).

95. SCHIFF, B. L., KERN, A. B.
Carcinoma developing in chronic acne conglobata
Arch. Derm. 75, 878 - 879 (1957).
96. SCHLOSSTEIN, I., TERASAKI, P. I., BLUESTONE, R., PEARSON, C. M.
High association of an H1-A antigen, A-27, with ankylosing
spondylitis
New Engl. J. Med. 288, 704 - 706 (1973).
97. SCHOEFINIUS, H. H., BRAUN-FALCO, O., SCHOLZ, S.,
STEINBAUER-ROSENTHAL, I., WANK, R., ALBERT, E. D.
Histokompatibilitätsantigene bei Psoriasis
Dtsch. med. Wschr. 99, 440 - 444 (1974).
98. SCHÖNFELD, W.
Acne conglobata
In: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, (Hrsg. W.
Schneider) 9. Neubearb. Aufl., S. 327 - 328
Stuttgart: Georg Thieme Verlag (1965).
99. SCHOLZ, S., ZIEGLER, E., SCHOEFINIUS, H. H., BRAUN-FALCO, O.,
ALBERT, E. D.
HL-A antigens in endogenous ekzema (neurodermitis)
Z. Immun.-Forsch. 150, 238 - 239 (1975).
100. SCHUNTER, F., SCHIEFERSTEIN, G.
HL-A Antigene bei Psoriasis vulgaris
Hautarzt 25, 82 - 83 (1974).
101. STEINBAUER-ROSENTHAL, I., SCHATTEKIRCHNER, M., SCHÜRER, W.,
WANK, R., SCHOLZ, S., SCHIESSL, B., BRANDENDURG, H., ALBERT, E. D.
HL-A27 in patients with ankylosing spondylitis (AS)
Z. Immun.-Forsch. 147, 6 (1974).
102. STENSZKY, V., NAGY, E., SZERZE, P.
Examination of H1-A antigens and lymphocytotoxic antibodies in
discoid lupus erythematosus
Acta Dermatovenere (Stockholm) 55, 131 - 133 (1975).

103. STORB, R., BRYANT, J. I., BUCKNER, C. D., CLIFT, R. A., FEFER, A. J., FIALKOW, P. J., JOHNSON, F. L., NEIMAN, P., THOMAS, E. D.
Allogeneic marrow grafting for acute lymphoblastic leukemia;
leukemic relapse
Transplant. Proc. IV, 923 - 926 (1973).
104. SERAUSS, J. S.
Diseases of sebaceous glands
In: Dermatology in General Medicine (eds. T. B. Fitzpatrick,
et al.), p. 368 - 369, New York: McGraw-Hill Book Company
(1971).
105. SVEJGAARD, A., LOBITZ, W. C. jr.
HL-A Histocompatibility antigens and skin diseases
Brit. Jour. Derm. 91, 237 - 241 (1974).
106. SVEJGAARD, A., STAUB-NIELSEN, L., SVEJGAARD, E., KISSMEYER-
NIELSEN, F., HJONTSHOJ, A., ZACHARIAE, H.
HL-A in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis -
population and family studies
Brit. Jour. Derm. 91, 145 - 153 (1974).
107. TERASAKI, P. I., MCCLELLAND, J. D.
Microdroplet assay of human, serum cytotoxins
Nature (London) 204, 998 - 1000 (1964).
108. TERASAKI, P. I., VREDEVOE, D. L., MICKEY, M. R.
Serotyping for homotransplantation. X. Survival of
grafted kidneys subsequent to typing
Transplantation 5, 1057 - 1070 (1967).
109. TERASAKI, P. I., TRASHER, D. I., HAUBER, T. H.
Serotyping for homotransplantation. XIII. Immediate kidney
transplant rejection and associated performed antibodies
Advance in Transplantation (Munksgaard, Copenhagen),
225 - 229 (1967).
110. TERASAKI, P. I., KREISLER, M., MICKEY, M. R.
Presensitization and kidney transplant failurer.
Postgrad. Med. J. 47, 98 - 100 (1971).

111. THORSBY, E., LIE, S. O.
Relationship between the HL-A system and susceptibility
to diseases
Transplant. Proc. III, 1305 - 1307 (1971).
112. THORSBY, E., FALK, J., ENGESETH, A., OSOBA, D.
HL-A antigens in Hodgkin's disease
Transplant. Proc. III, 1279 - 1281 (1971).
113. WHITE, S. H., NEWCOMER, V. P., MICKEY, M. R., TERASAKI, P. I.
Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis
New Engl. J. Med. 287, 740 (1972).
114. WHITE, A. G., BARNETSON, R. S. C., DA COSTA, J. A. G.,
MCCLELLAND, D. B. L.
The incidence of HL-A antigens in dermatitis herpetiformis
Brit. Jour. Derm. 89, 133 - 136 (1973).
115. WILKINS, J. W., VORKEES, J. J.
Prevalence of nodulo-cystic acne in white and negro males
Arch. Derm. 102, 631 - 634 (1970).
116. WINDOM, R. E., SANFORD, J. P., ZIFF, M.
Acne conglobata and arthritis
Arthr. and Rheum. 4, 632 - 635 (1961).
117. WOODROW, J. C., DAVE, V. K., USHER, N., ANDERSON, J.
The HL-A system and psoriasis
Brit. Jour. Derm. 92, 427 - 436 (1975).
118. YANKEE, R. A., GRUNET, R. C., ROGENTINE, G. N.
Platelet transfusion therapy. The selection of compatible
platelet donors for refractory patients by lymphocyte HL-A
typing
New Engl. J. Med. 27, 1208 - 1212 (1969).

119. YASUDA, N. and KIMURA, M.

A Gene-counting method of maximum likelihood for estimating
gene frequencies in ABO and ABO-like systems

Ann. Hum. Genet. (London) 31, 409 - 421 (1968).

120. ZACHARIAE, H., HJORTSHOJ, A., KISSMEYER-NIELSEN, F., SVEJGAARD,
A., SVEJGAARD, E., ZACHARIAE, E.

HL-A antigens and psoritic arthritis

Acta Dermatovenere. (Stockholm) 54, 443 - 447 (1974).

Herrn Privatdozent Dr. Flewig danke ich für die Überlassung des Themas und seine unermüdliche Unterstützung während der Arbeit.

(Deutsche Forschungsgemeinschaft, Pl 50/3)

Herrn Professor Dr. Braun-Falco gilt mein Dank für die Erlaubnis, die Untersuchungen in der Klinik durchzuführen.

Herrn Privatdozent Dr. Albert bin ich für seine entgegenkommende Unterstützung als Kodoktorvater sehr verbunden. (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 37)

Herrn Dr. Scholz möchte ich herzlich für seine Hilfe und Ratschläge danken, ebenfalls den Damen Andreas, Endell, Schießl und Wetzmüller, die mir durch ihren Einsatz sehr behilflich waren.

Lebenslauf

Name: Klaus Eberhard Schackert

Eltern: Diplom-Kaufmann Hermann Schackert, Steuerberater
Diplom-Kaufmann Ursula Schackert, geborene Schwarz

Geboren am 19. März 1947 in Naila/Oberfranken

Schule: 1953 bis 1955 Volksschule Naila
1955 bis 1957 Volksschule Bayreuth
1957 bis 1968 Oberrealschule Bayreuth
18.7.1968 Abitur

Studium: 1968/69 2 Semester Biologie an der Universität
München
1969 Beginn Studium der Zahnmedizin
Universität München
14.2.1975 Staatsexamen
Ab März 1975 Doktorarbeit

